ORSAY
SÉRIE A, N°
N° D'ORDRE :
113

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Alain GAUDEMER

PREMIÈRE THÈSE

Structure de la glaucarubine et de la glaucarubinone

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 9 Octobre 1965 devant la Commission d'examen

MM. LEDERER — Président

FETIZON, VILKAS — Examinateurs

ORSAY
SÉRIE A, N°
N° D'ORDRE :
113

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Alain GAUDEMER

PREMIÈRE THÈSE

Structure de la glaucarubine et de la glaucarubinone

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 9 Octobre 1965 devant la Commission d'examen

MM. LEDERER — Président

FETIZON, VILKAS — Examinateurs

(janvier 1965)

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

- PROFESSEURS -

Doyen ...M. ZAMANSKY

BRELOT	T Analyse supérieure
PRENANT	T anatomie et histologie comparée
GRASSE	T évolution des êtres organisés
PREVOST	T chimie organique
WYART	T minéralogie & cristallog
TEISSIER	T zoologie
MANGENOT	T biologie végétale (Orsay)
AUGER	T physique quantique & relativité
MONNIER	T physiologie générale
PIVETEAU	T paléontologie
ROCARD	T physique (ENS)
CARTAN	T mathématiques (ENS)
LAFFITTE	T chimie générale
N...	T géométrie supérieure
COULOMB	T physique du globe
Melle COUSIN	T biologie animale SPCN
CHRETIEN	T chimie minérale
BOCQUET	T zoologie
KASTLER	T physique ENS
EPHRUSSI	T génétique
RIVIERE	T géologie SPCN & sédimento (Orsay)
GAUTHERET	T biologie végétale PCB
LUCAS R.	T recherches physiques
THOMAS A.	T biologie cellulaire
ARNULF	T optique appliquée
MORAND	T physique enseignement
SOLEILLET	T physique PCB
FORTIER	T mécanique expérimentale des fluides
DRACH	T zoologie
QUENEY	T météorologie & dynamique atmosphérique
GALLIEN	T embryologie
EICHHORN	T botanique
DE CUGNAC	T biologie végétale SPCN
Melle CAUCHOIS	T chimie physique
THELLIER	T physique du globe
L'HERITIER	T biologie générale (Orsay)
GRIVET	T radioélectricité (Orsay)
PONCIN	T mécanique générale
DUBREIL	T arithm. & théorie des nombres
QUELET	T chimie organique
CAGNIARD	T géophysique appliquée
LENNUIER	T physique MGP
RIZET	T génétique (Orsay)
ROUTHIER	T géologie appliquée
Mme TONNELAT	T physique théorique
DIXMIER	T mathématiques MPC
SOUCHAY	T chimie générale
AIGRAIN	T électrotechnique générale
BRUSSET	T chimie systématique
LEVY M.	T physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme CHAIX	T chimie biologique
CHAMPETIER	T chimie macromoléculaire
CUVILLIER	T micropaléontologie
JUNG	T géologie
TRILLAT	T microscopie et diffrac-électronique
WIEMANN	T chimie organique et struc.
JACQUINOT	T spectroscopie & physique céleste (Orsay)
VASSY	T physique de l'atmosphère
DESTOUCHES	T théorie physique
AMIEL	T chimie générale
HOCART	T minéralogie & cristallo.
MATHIEU JP.	T physique optique
COUTEAUX	T cytologie
MAY	T zoologie
CHOQUET	T théorie des fonctions et topologie
FELDMANN	T biologie végétale marine
GUINIER	T physique des solides (Orsay)
JOST	T physiologie comparée
FORTET	T calcul des probabilités & physique mathématique
SCHWARTZ	T calcul dif. & intégral
CHOUARD	T physiologie végétale
MALAVARD	T aviation (techn. aéron.)
NORMANT	T synthèse organique
BENARD	T chimie minérale
BUVAT	T botanique ENS
DUGUE	T statistiques mathémat.
SOULAIRAC	T psychophysiologie
ULRICH	T. physiologie végét. appl.
MARECHAL	T optique théor. & appliq.
KIRRMANN	T théories chimiques
CHADEFAUD	T botanique
Melle LE BRETON	T physiologie de la nutrit.
LELONG	T application de l'analyse à la géométrie
DEVILLERS	T anatomie & histologie comparée
EHRESMANN	T topologie algébrique
FRANCON	T physique SPCN
GLANGEAUD	T géographie phys. & géologie dynamique
DODEMENT	T mathématiques MGP
PISOT	T techniques mathématiques de la physique
ROCH	T géologie
SCHATZMANN	T astrophysique
TERMIER	T géologie générale
ZAMANSKY	T mathématiques générales
LUCAS	T géologie
ALLARD	T chimie physique
BERTHELOT	T physique des particules fondamentales (Orsay)
BRICARD	T météorologie & physique de l'atmosphère (Orsay)
Mme ALBE FESSARD	T psycho-physiologie
FRIEDEL	T physique des solides (Orsay)
JULIA M.	T études des moléculaires naturelles complexes
Mme HUREL PY	T biologie végétale PCB
PANNETIER	T chimie générale
BRUN	T mécanique des fluides I
LEDERER	T chimie biologique (Orsay)
Mme DUBREIL	T mathématiques (agrégat.)
Mme LELONG	T mathématiques II (ENS)
BELLAIR	T géologie (SPCN)
COTTE	T physique électricité
DUBOIS J.E.	T chimie organique
LAMOTTE	T zoologie (ENS)
MICHEL A.	T chimie minérale (Orsay)
OLMER	T énergétique générale
ROUAULT	T électricité (Orsay)
GAUTHIER	T mécanique appliquée
BARCHEWITZ	T chimie physique
BROSSEL	T physique atomique
BUSER	T physiologie comparée
CAMUS	T physiologie végétale
CASTAING	T physique II thermodynamique (Orsay)
CURIEN	T minéralogie & cristallog.
MOYSE	T physiologie végétale (Orsay)
Mme CHARNIAUX	T évolution des êtres organisés
COTTON	
POSSOMPES	T zoologie
PULLMANN	T chimie quantique
TEILLAC	T physique nucléaire & radio-activité (Orsay)
TONNELAT	T biologie-physico-chimique (Orsay)
VILLE	T économétrie
WILLEMART	T chimie (PCB)
DODE	T chimie (Orsay)
FREYMANN	T recherches physiques
GUINOCHET	T biologie végétale (SPCN) (Orsay)
KOLLET	T chimie minérale
Melle JOSIEN	T chimie SPCN
CHEVALLEY	T géométrie algébrique & théorie des groupe
ARNOULT	T électronique (Orsay)
CHAPELLE	T physique I (Orsay)
DELANGE	T mathématiques I (Orsay)
DENY	T mathématiques gles
GERMAIN	T mécanique théorique des fluides
LACOMBE	T métallurgie desmétaux nucléaires (Orsay)
BROCHARD	T physique MGP (Orsay)
CABANNES	T mécanique générale
LESIEUR	T mathématiques I (Orsay)
MAZET	T mécanique générale (Orsay)
CAIRE	géographie phys. & géol. dynamique
COMOLET	mécanique des fluides
CORABOEUF	T physio animale (Orsay)
DELLOUE	T physique de l'exosphère
GORENFLOT	botanique II (Orsay)
HOUILLON	biologie animale PCB
JULLIEN J.	chimie SPCN (Orsay)
MALGRANGE	T techniques math. de la phys. (Orsay)
OLIVIER	anthropologie
NOZERAN	T botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE	T physique ENS (Orsay)
CHEVAUGEON	T botanique (Orsay)
KAHANE	T mathématiques (Orsay)
SAMUEL	T math. ENS féminines
MAGAT	T biologie animale SPCN (Orsay) T physico-chimie des radio-éléments
Melle QUINTIN	T électrochimie
MONOD	T chimie du métabolisme
BENOIT	T physio. animale (Orsay)
DE POSSEL	T analyse numérique
CHARLOT	T chimie analytique
LEMEE	T écologie végétale (Orsay)
GUERIN	T chimie MPC (Orsay)
CHATELET	T chimie (PCB)
JEAN	T physique nucléaire (Orsay)
MATTLER	T physique (SPCN)
BERGERARD	T zoologie (Orsay)
BERTEIN	T électronique (Orsay)
BOUSSIERES	T radiochimie
Mme COUTURE	T thermodyn. & meca. phys.
ELLEMBERGER	T géologie des grandes régions du globe (Orsay)
FRANC	T biologie animale (PCB)
SCHNELL	botanique tropicale
STLKOWSKI	T physiologie végétale
ACHER	T chimie biologique
BAUDOIN	T biologie animale (PCB)
BEAUMONT	biologie animale SPCN
BLAMONT	géophysique ionosphère
BOUREAU	T botanique
CURIE D.	physique (MGP)
DURAND DELGA	T géologie
FREON	T chimie organique (Orsay)
HELLER	T physiologie végétale
TORTRAT	T calcul des probabilités
CAILLEUX	T géologie (SPCN)
MAGNAN	physique électricité
DAUDEL	T mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique & à la physique nucléaire
Melle FOURCROY	biologie végétale SPCN
Mme CHOQUET-BRUHAT	T mécanique analytique & mécanique céleste
Melle VEIL	T physiologie générale
LWOFF	T microbiologie
SIESTRUNCK	T mécanique physique & expérimentale
NERON	T mathématiques (MPC) (Orsay)
Mme PECKER WIMEL	T astrophysique
BALKANSKY	physique MPC
LE CORRE	T électricité
DELCROIX	T physique théorique (Orsay)
GOURDIN	physique théorique des hautes énergies (Orsay)
LEHMANN	T physique expérimentale des hautes énergie
NATAF	T physique nucléaire & radio-activité (Orsay)
ECHALIER	biologie animale PCB
BARRAUD	physiologie cellulaire
LIORET	P physiologie végétale (Orsay)
DARS	géologie structurale & géologie appliquée
CAMEFORT	T botanique
VICHNIEWSKY	T mécanique industrielle
BLAQUIERE	électronique (Orsay)
ARNOUS	T physique théorique
TATIBOUET	chimie (CSU Orléans)
MALLIAVIN	T mathématiques propéduetique (Orsay)
KOURGANOFF	T astronomie (Orsay.
THIRY	T mécanique céleste
ABELES	physique SPCN
\MAT	T physique PCB
AUBOIN	T géologie
Mme BENOIST GUEUTAL	I physique nucléaire & radio-activité (Orsay)
BOUGIS	biologie marine Villefranche s/ Mer
BRUHAT	T mathématiques MPC
BRUNN	? géologie historique (Orsay)
CHABBAL	I physique MGP (Orsay)
DEHEUVELS	T mathématiques propédeutique
D'ESPAGNAT	T physique théorique (Orsay)
FURON	T géologie SPCN
Mme GANS	T génétique
GENEVES	biologie végétale PCB
GUILBERT	physique CSU Orléans
HUPE	T pétrographie
HOLLANDE	T biologie générale
LIONS	T analyse numérique
MAITTE	T chimie PCB
MEYER	physique propédeutique
NICOLAS	géologie appliquée
PANIGEL	biologie générale
RAVIER	pétrographie
ROSEAU	T mécanique théorique des fluides
ROUBINE	électronique
SILBER	T chimie PCB
UEBERSFELD	T électronique
YVON	T théories physiques
HERVE	T mathématiques
JANCOVICI	physique atomique (Orsay)
FALK-VAIRANT	physique nucléaire
PETIZON	chimie propédeutique
CERF	mathématiques (Orsay)
GAUDEMAR	chimie propédeutique
PEREZ Y JORBA	physique expérimentale des hautes énergies (Orsay)
DAVID	T chimie (agrégation Orsay)
BROUSSE	T mécanique théorique
ROSCH	T astronomie
GUY	T physique expérimentale
LAZARD	mathématiques MPC
MOREL Pierre	physique MPC
ARSAC	programmation
LEFEBVRE	chimie MPC
CHAPEVILLE	biochimie
BENOIT	physique CPEM
RIO	chimie CPEM
JAUZEIN	géologie ENS
PREVOST G.	biologie végétale CPEM
FAVARD P.	biologie animale CPEM
VILKAS	chimie CPEM
Melle FICINI	chimie CPEM
LEQUEUX	astronomie
COHEN TANNOUDJI	physique MPC
TAVERNIER	physique CPEM
Mme ROIZEN	physique CPEM
DURAND M.	biologie animale SPCN
PASCAUD	physiologie
Mme PETIT	biologie animale CPEM
BROUSSE	géologie (Orsay)
CAGNAC	physique agrégation (Orsay)
LEBERRE	zoologie (Orsay)
SCHAEFFER	microbiologie (Orsay)
de GENNES	physique des solides (Orsay)
RIOU	physique nucléaire expe. (Orsay)
CLAUSER	chimie biologique (Orsay)
CHEVALIER	physiologie animale (Orsay)

LE SECRETAIRE GENERAL : R. POULLAIN.

A mes parents,
à ma femme

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, dirigé par Monsieur le Professeur E. Lederer. Je suis heureux de pouvoir le remercier ici de l'intérêt constant qu'il a porté à mon travail et de la grande bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Madame J. Polonsky, Directeur Scientifique. Il m'est particulièrement agréable de lui exprimer ici ma profonde gratitude pour l'aide constante qu'elle m'a apportée, pour ses conseils éclairés et ses critiques judicieuses. Je lui suis très reconnaissant d'avoir essayé de développer en moi l'esprit de rigueur scientifique nécessaire à toute recherche.

Je tiens tout particulièrement à remercier Madame C. Fouquey, chargée de Recherches au C N R S, qui a apporté une contribution essentielle à cette étude.

Je remercie Monsieur le Professeur Fétizon pour de fructueuses discussions sur les mesures de dichroïsme circulaire et d'avoir bien voulu faire partie de mon jury.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Professeur Vilkas qui a bien voulu se charger du rapport de ma thèse.

Je suis particulièrement reconnaissant à Monsieur le Professeur Grivet qui a toujours porté un grand intérêt à mon travail et qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire pour y effectuer certaines mesures de résonance magnétique nucléaire.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur de Mayo, University of Western Ontario, Canada, d'avoir bien voulu nous communiquer certains résultats inédits de l'étude de la chaparrine. Je lui suis très reconnaissant également de m'avoir suggéré quelques réactions utiles.

Je remercie Mademoiselle B. Tchoubar, Directeur de Recherches, et Monsieur H. Felkin, Maître de Recherches, pour d'utiles discussions sur le mécanisme de certaines réactions.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Professeur Ourisson qui a bien voulu faire effectuer pour moi plusieurs mesures de dichroïsme circulaire dans son laboratoire.

Je tiens à remercier tout particulièrement Mmes Baskewitch, Zylber, Gaudemer et Alais dont la collaboration efficace a permis la réalisation de ce travail.

Je remercie Monsieur Gérard Henry d'avoir effectué pour moi les extractions de graines.

INTRODUCTION

La famille des Simarubacées comprend environ 200 espèces, réparties dans toutes les zones tropicales du globe. Seules quelques unes, comme *Ailanthus altissima*, poussent dans des régions tempérés.

Une quinzaine de Simarubacées fournissent des drogues amères que les indigènes utilisent pour combattre les fièvres, la dysenterie et l'amibiase.

Une des premières espèces ayant fait l'objet d'études fut *Quassia amara* dont Winkcler (1) isola, en 1835, un mélange de principes amers qu'il nomma *quassine*. Après de nombreux essais de purification, Clark (2) parvint à séparer les deux constituants majeurs de cette plante : *la quassine et la néoquassine*. Ces produits furent l'objet de recherches nombreuses de la part de Robertson et coll. (3), mais c'est seulement en 1960-1961 que Valenta et coll., faisant un usage intensif de la résonance magnétique nucléaire, ont établi la structure (4) et la stéréochimie (5) de ces deux composés.

Ce n'est que tout récemment que les chimistes se sont intéressés aux autres plantes de la famille et en ont extrait des substances cristallisées pures.

En 1954, Ham et coll. (6) ont isolé des graines de *Simaruba glauca* une substance amère cristallisée, la *glaucarubine* $C_{25}\ H_{36}\ O_{10}$ dont ils décrivent quelques unes des propriétés. La glaucarubine possède des propriétés amoebicides.

En 1961, Madame Polonsky a repris l'étude structurale de ce composé ; nous nous sommes associés, dès le début, à ces recherches auxquelles collaborait principalement Madame Fouquey. Ce travail a abouti à l'établissement de la formule de la glaucarubine et de celle d'un nouveau constituant amer que nous avons isolé de *Simaruba glauca, la glaucarubinone* $C_{25}H_{34}O_{10}$.

Notre attention s'est arrêtée surtout sur la stéréochimie de ces composés. La détermination de la configuration des divers centres asymétriques, ainsi que l'analyse des spectres de de R.M.N. des dérivés de la glaucarubine et de la glaucarubinone font l'objet de la présente thèse.

Notre exposé comprendra :

1° Une brève étude des applications de la résonance magnétique nucléaire à l'étude de la conformation des composés cyclohexaniques.

2° Un exposé succinct des réactions ayant permis d'établir la formule plane de la glaucarubine et de la glaucarubinone.

3° La détermination de la stéréochimie de ces composés.

4° L'analyse des spectres de R.M.N. de leurs dérivés.

Les deux dernières parties, auxquelles nous avons contribué plus spécialement, seront exposées plus en détail.

DONNEES RECENTES SUR L'APPLICATION DES COUPLAGES ENTRE PROTONS A LA DETERMINATION DES CONFORMATIONS

Les chimistes qui ont les premiers appliqué la résonance magnétique nucléaire à la chimie organique structurale se sont vite rendus compte que cette méthode physique pouvait rendre des services appréciables dans la résolution de certains problèmes de **stéréochimie.** Par exemple, Shoolery et Rogers (7), dans leur étude désormais classique des spectres de R.M.N. des stérols, ont remarqué que les deux grandeurs accessibles dans les spectres, déplacement chimique et constante de couplage, pouvaient toutes deux servir à déterminer la conformation de certains groupements fonctionnels et, par conséquent, à connaître la configuration des centres asymétriques auxquels ces groupements étaient attachés.

Depuis lors, les chimistes ont fait un usage intensif de la R.M.N. aussi bien pour déterminer la stéréochimie de composés naturels que pour des études d'analyse conformationnelle. La plupart des études de ce genre utilisent les phénomènes de couplage entre protons et les corrélations qui existent entre ces phénomènes et la stéréochimie.

Au cours de ce travail, nous avons fait souvent appel à ces corrélations pour déterminer la stéréochimie de certains centres asymétriques de la glaucarubine. Il nous a donc paru intéressant d'en examiner la validité et d'en déterminer les limites d'application.

Avant d'examiner les différents types de couplage, nous allons faire un bref rappel des méthodes utilisées pour déterminer la grandeur et le signe des constantes de couplage.

I - MESURE DE J.

Les phénomènes de couplage ont fait l'objet d'études générales détaillées (8) et nous ne rappellerons pas leur mécanisme de transmission à travers les liaisons. Rappelons simplement que le couplage spin-spin est une interaction entre noyaux qui a pour effet de modifier légèrement les états d'énergie de ces noyaux. Cette modification se traduit dans le spectre, par l'apparition d'une structure fine. Ainsi, lorsqu'un proton A est couplé avec un proton B, les signaux de A et de B apparaissent comme des doublets. L'intervalle entre les deux raies de chaque doublet s'appelle la *constante de couplage* J, que l'on exprime en cycles par seconde et qui mesure l'importance du couplage entre les protons. J peut être soit positive, soit négative, suivant que l'état le plus stable est celui où les spins des noyaux A et B sont anti-paralleles ou paralleles.

Lorsque le proton A est couplé à plusieurs autres protons X, il donne un multiplet plus complexe dont l'allure dépend du nombre des protons X. Les différents cas sont étudiés en détail dans les revues d'ensemble citées précédemment.

1° ANALYSE DES SPECTRES :

Les systemes rencontrés le plus fréquemment sont ceux formés par deux protons (systèmes AX et AB) et trois protons (systèmes ABX).

a) SYSTEME AX : Le systeme est constitué de deux protons A et X ayant des déplacements chimiques nettement différents. Chaque proton donne un doublet symétrique (figure 1) et la constante de couplage J_{AX} est égale à la distance entre les deux raies de chaque doublet.

b) SYSTEME AB : Dans ce systeme, la différence des déplacements chimiques $\delta_A - \delta_B$ est du même ordre de grandeur que la constante de couplage J_{AB}. Les protons donnent chacun un doublet dissymétrique et la constante de couplage, dans ce cas aussi, est égale à la distance entre les deux raies de chacun des doublets (figure 2)

fig. 1

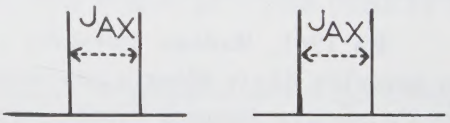


fig. 2

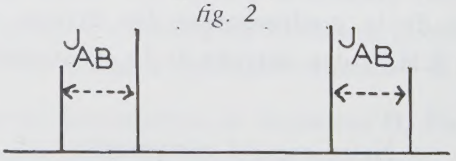
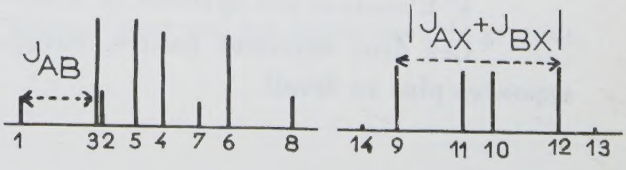


fig. 3



L'analyse d'un spectre AX ou AB ne permet pas de connaître le signe de J_{AB} , mais seulement sa valeur absolue.

c) SYSTEME ABX : Il est constitué par 3 protons non équivalents A, B et X dont deux ont des déplacements chimiques peu différents ($\delta_A - \delta_B$ du même ordre de grandeur que J_{AB}).

Un système ABX typique est représenté sur la figure 3 ; la partie AB est constituée de deux quadruplets (raies 1 à 8) et la partie X de 6 raies (raies 9 à 14).

Les résultats de l'analyse du spectre ABX (9) montrent que, des trois constantes de couplage, seule J_{AB} peut être mesurée directement sur le spectre ; les deux autres constantes J_{AX} et J_{BX} ne peuvent être déterminées qu'apres un calcul faisant intervenir la position des raies. En particulier, il est important de remarquer que les intervalles entre les raies 10 et 11 d'une part, 11 et 13 d'autre part, ne sont pas égaux aux constantes J_{AX} et J_{BX} . Ils ne sont approximativement égaux à ces constantes que lorsque $\delta_A - \delta_B >> J_{AB}$. Les trois protons forment alors ce que l'on appelle un spectre AMX.

Il est donc particulièrement risqué de déduire les constantes J_{AX} et J_{BX} seulement à partir du signal donné par X. Ainsi, par exemple, l'observation d'un triplet pour X ne signifie pas obligatoirement que $J_{AX} \quad J_{BX}$; X résonnera en donnant aussi un triplet lorsque $\delta_A - \delta_B$ et $(J_{AX} + J_{BX})/2$ sont tous les deux petits devant J_{AB} , J_{AX} et J_{BX} n'étant alors pas nécessairement égales (10). La détermination rigoureuse de J_{AB} et J_{BX} nécessite donc l'observation de toutes les raies du système ABX.

Il est important de savoir aussi que l'allure d'un spectre ABX dépend des signes relatifs de J_{AX} et J_{BX} , mais est indépendant du signe de J_{AB} . L'intensité relative des raies est, en effet, différente suivant que J_{AX} et J_{BX} ont même signe ou signe opposé. L'analyse d'un spectre ABX fournit donc un moyen de connaître le signe relatif des constantes J_{AX} et J_{BX} .

Le système ABX que l'on rencontre le plus fréquemment dans les composés cycliques est celui constitué par les protons de groupement

$$- C - CH_2 - \underset{Y}{CH_X} - C -$$

où Y est un groupement électronégatif (Y = OH, OAc, OCH_3, Br, etc...) qui provoque un déplacement paramagnétique du proton H situé en α. La connaissance des constantes J_{AX} et J_{BX} est alors essentielle si l'on veut déterminer la conformation du groupement Y sur le cycle.

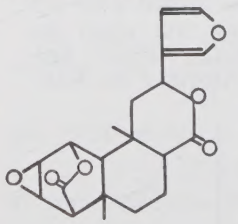
Les protons H_6 et H_7 des dérivés de la glaucarubine forment un système ABX typique.

2° EXPERIENCES DE DOUBLE RESONANCE :

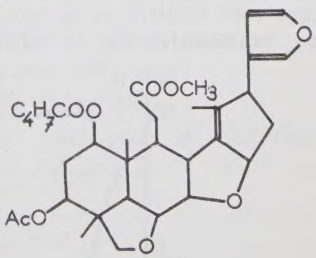
La double résonance, encore appelée double irradiation, permet de supprimer les couplages existant entre les noyaux (11-13). Considérons deux protons A et B couplés l'un avec l'autre ; en plus du champ de radio-fréquence utilisé pour observer la résonance, on applique un second champ oscillant, réglé à la fréquence de résonance du proton B. Celui-ci devient saturé et n est plus couplé avec le proton A dont le signal ne présente plus la structure fine due au couplage entre A et B. Cette technique n'est applicable que lorsque les protons que l'on veut découpler ont des déplacements chimiques suffisamment distincts ($\delta_{AB} >> J_{AB}$)

Une expérience de double résonance est intéressante à plusieurs égards ; elle permet tout d'abord de connaître la manière dont les protons sont couplés les uns avec les autres et de déterminer avec exactitude les déplacement chimiques de certains protons dont les pics sont superposés à ceux d'autres protons. La double résonance, en établissant ainsi un lien entre les divers protons de la molécule, est d'une grande utilité dans la détermination des structures. En particulier, son utilisation a été essentielle pour déterminer la structure de la palmarine (1) (14), de la salannine (2) (15) et de l'ovatodiolide (3) (16). Dans ce dernier cas, l'expérience de double résonance a été effectuée à 100 Mcs ; à cette fréquence, certains multiplets qui, à 60 Mcs, étaient partiellement superposés, deviennent distincts, ce qui permet une interprétation plus facile des figures obtenues après découplage des spins.

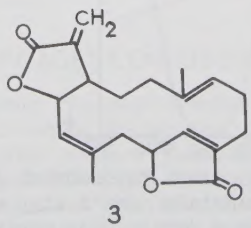
En outre, en supprimant les couplages entre certains protons, une expérience de double résonance simplifie les multiplets complexes qui deviennent alors plus faciles à analyser. Ainsi, en irradiant successivement les protons A et B d'un système ABX et en observant le signal donné par X, on pourra connaître J_{AX} et J_{BX} .



1



2



3

D'autre part, des expériences de double résonance utilisant des champs de radiofréquence d'intensité faible (13) permettent dans le cas de systèmes AMX de déterminer les signes relatifs de J_{AM} et J_{MX} d'une part, de J_{AX} et J_{AM} d'autre part.

3° SUBSTITUTION D'HYDROGENES PAR DES DEUTERIUM :

Si l'on substitue dans un système AB le proton A par un deutérium D, le proton B est couplé avec le noyau de deutérium, mais avec une constante J_{BD} qui est 6,55 fois plus petite que J_{AB} (17). Le remplacement d'un proton par un deutérium produit donc une simplification des spectres semblables à celle obtenue par double résonance. Nous en verrons des exemples dans le chapitre IV.

II - DETERMINATION DE LA CONFORMATION A L'AIDE DES CONSTANTES DE COUPLAGE

1° COUPLAGES ENTRE PROTONS VICINAUX :

C'est en 1959 que Karplus (18) et Conroy (19) ont établi une relation théorique entre la constante de couplage ^3J de deux protons vicinaux -CH-CH- et l'angle dièdre φ formé par les deux liaisons CH correspondantes. Depuis lors, cette relation a été abondamment utilisée pour déterminer la conformation de substituants dans des composés cycliques.

La première relation proposée par Karplus était la suivante :

$$^3J = 8{,}5\ \cos^2\varphi - 0{,}28 \qquad 0° < \varphi < 90°$$

$$^3J = 9{,}5\ \cos^2\varphi - 0{,}28 \qquad 90° < \varphi < 180°$$

Par suite, Karplus a modifié légèrement ces équations qui sont devenues (20) :

$$J = 4{,}22 - 0{,}5\ \cos\varphi + 4{,}5\ \cos^2\varphi$$

Cette relation était en assez bon accord avec les résultats expérimentaux et Conroy (19) avait pu construire une courbe expérimentale ayant une allure très voisine de la courbe théorique de Karplus, représentée sur la figure 4.

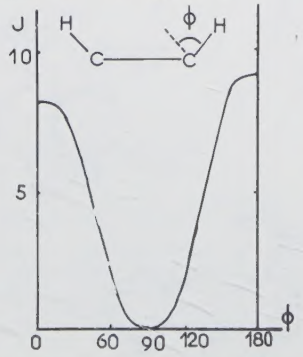


fig. 4

Puis, on s'est aperçu assez rapidement que certaines valeurs expérimentales de ^3J étaient différentes de celles prévues à partir de la courbe théorique. Par exemple, cette courbe prévoit que deux protons diaxiaux sur un cyclohexane ($\varphi = 180°$) doivent être couplés avec une constante de couplage $J_{aa} = 9{,}25$ cps. Or, on constate expérimentalement que J_{aa} n'a pas une valeur constante d'un composé à l'autre et varie entre 8 cps et 14 cps. De même, lorsque l'un des protons est équatorial, l'autre étant axial ou équatorial ($\varphi = 60°$), la constante de couplage théorique est de 2,25 cps, alors que les valeurs observées pour J_{ea} et J_{ee} varient entre 1 et 7 cps. L'accord entre la théorie et l'expérience n'est donc qu'approximatif.

Il est devenu assez vite évident que l'angle dièdre n'était pas le seul facteur dont dépendait la constante de couplage ^3J, ce que Karplus avait laissé entendre. Ce dernier a alors précisé la nature de ces autres variables.

a) ELECTRONEGATIVITE DES GROUPEMENTS:

La constante ^3J doit décroître lorsque l'électronégativité des substituants liés aux carbones portant les protons vicinaux augmente. Une variation, dans ce sens, a été observée expérimentalement par plusieurs auteurs (21, 22).

Tout récemment, Bhacca et Williams (23) ont montré que ^3J dépendait également de l'orientation de ces groupements électronégatifs par rapport aux protons : ainsi, lorsqu'un groupement OAc ou OH est axial sur un cycle cyclohexanique, le couplage entre le proton équatorial lié au même carbone et un proton axial vicinal (figure 5) est compris entre 2,0 et 3,2 cps. Par contre, lorsque le groupement acétoxy ou hydroxyle est équatorial, le couplage entre le proton axial et un proton équatorial vicinal varie entre 4,5 et 6,5 cps. Dans les deux cas, l'angle dièdre a approximativement la même valeur ($\varphi = 60°$).

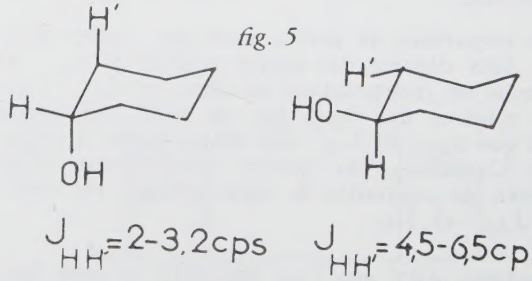


fig. 5

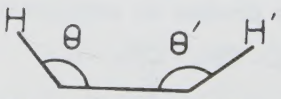


fig. 6

b) ANGLE DE LIAISON C-C-H :

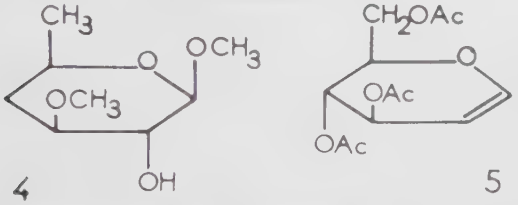
Soient θ et θ' (figure 6) les deux angles de liaison H-C-C' et C-C'-H'. Selon Karplus (20), on doit observer une diminution de ^3J lorsque θ et θ' augmentent. Une variation dans ce sens a été observée expérimentalement (24).

Enfin, la constante ^3J dépend dans une certaine mesure de la longueur des liaisons C-C (25).

Ce rapide examen des grandeurs dont dépend la constante de couplage ^3J indique clairement qu'il est dangereux d'appliquer la relation de Karplus sans précaution et qu'on ne peut, à partir d'une seule valeur de ^3J, déterminer avec précision l'angle dièdre entre deux liaisons C-H.

Toutefois, si l'on veut seulement connaître la conformation axiale ou équatoriale de deux protons vicinaux sur un cycle cyclohexanique chaise, une détermination même approximative de l'angle dièdre est utile. Ainsi, si l'on observe une constante de couplage ^3J comprise entre 8 cps et 14 cps, on peut affirmer que φ vaut 180° environ et que les deux protons sont diaxiaux ; si la constante de couplage ^3J est comprise entre 2 cps et 5 cps, φ vaut soit 60°, soit 120° ; l'un des deux protons est nécessairement équatorial.

De très nombreuses déterminations de stéréochimie ont ainsi été effectuées à partir de ^3J; nous ne citerons ici que quelques travaux parmi les plus caractéristiques dans ce domaine : ceux de Lemieux et coll. sur les sucres et leurs dérivés (26) et sur les cyclohexanediols-1,2 cis et trans (27), ceux d'Anet et coll. sur les amino-3 dihydroxy-1,2 cyclohexanes (28), de Johnson et coll. sur quelques produits de dégradation de sucre (chalcose (4) et acétate de D-glucal (5) (29, 30). Ces derniers, en opérant à 100 Mcs, obtiennent des spectres plus facilement analysables que les spectres mesurés à 60 Mcs et ils confirment leurs analyses par des expériences de double résonance.

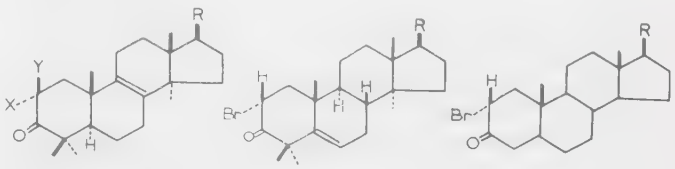


4 5

La détermination des conformations à partir de constantes ^3J a été également utilisée avec grand profit dans l'étude de très nombreuses substances naturelles polycycliques.

Dans certains cas, il arrive qu'un proton soit couplé à plusieurs protons voisins et, de ce fait, son signal ne présente plus de structure fine discernable, mais apparaît comme un multiplet mal résolu à partir duquel il n'est pas possible de déterminer les constantes ^3J. C'est le cas, par exemple, du proton CH-OH du cyclohexanol et du proton H_3 du cholestérol. Il est tout de même possible de déterminer la conformation d'un tel proton sur un cycle en mesurant la *largeur* de son signal *à mi-hauteur* : Musher (31) a montré que lorsque le proton est axial, ce signal a une largeur de raie à mi-hauteur grande (15 à 22 cps), tandis que lorsqu'il est équatorial cette largeur est beaucoup plus faible (8 à 12 cps).

Lorsqu'on étudie une série de composés dans lesquels les groupements électronégatifs liés aux carbones portant les hydrogènes vicinaux, restent les mêmes, il semble justifié d'utiliser, pour déterminer les conformations, une relation du type Karplus. Mais il est nécessaire d'utiliser alors des coefficients empiriques adaptés au fragment considéré. Nous prendrons comme exemple l'étude effectuée par Abraham et Holker (32) sur des bromo-2 cholestanones et lanostanones ; les auteurs ont obtenu les spectres des quatre cétones (6) (7) (8) (9), puis ils ont analysé dans chaque cas le système ABX formé par les protons $H_{1\alpha}$, $H_{1\beta}$ et H_2 et ils en ont déduit les constantes de couplage $J_{1\alpha,2}$, $J_{1\beta,2}$ et $J_{1\alpha,1\beta}$



6 X=H Y=Br
7 X=Br Y=H

8 9

$R = C_8H_{17}$

Remarquant que la conformation du cycle A doit être chaise dans le composé (6) et qu'elle est bateau dans (7) et (8), ils ont mesuré les angles dièdres dans ces composés ; la relation empirique qu'ils obtiennent est la suivante :

$$J = 12{,}4 \cos^2 \varphi \qquad 0° < \varphi < 90°$$
$$J = 14{,}3 \cos^2 \varphi \qquad 90° < \varphi < 180°$$

Pour vérifier la validité de leur relation, les auteurs l'ont appliquée au composé (9) ; dans celui-ci, il n'y a pas d'interactions 1,3 diaxiales entre substituants volumineux ; on doit donc s'attendre à un cycle A très peu déformé. Les angles dièdres calculés à partir de $J_{1\alpha,2}$ et de $J_{1\beta,2}$, au moyen de la relation précédente, sont de 166° et 46° environ, ce qui indique effectivement une très faible déformation du cycle A.

Il ne faut pas perdre de vue que les déterminations d'angles dièdres à l'aide de la relation précédente ne sont que très approximatives, puisque cette relation ne tient pas compte de l'orientation des substituants électronégatifs.

Des relations empiriques du même type ont été établies par Lemieux (27) pour le fragment

$$-CH_2CHOH-CHOH-CH_2-,$$

par Williamson et Johnson (33) pour

$$-C-CH_2-CH(OAc)-CO$$

et par Abraham et coll. (34) pour le fragment

$$-\overset{+}{N}H_2-CH-CH_2-C-$$
$$\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad COO-$$

de la proline.

2° COUPLAGES LONGUES-DISTANCES :

On appelle couplage longue-distance, le couplage existant entre des protons séparés par 4 liaisons ou plus. Une revue d'ensemble de ces couplages a été faite par Sternhell (35) et nous nous bornerons à résumer ici les résultats obtenus dans l'étude du couplage allylique et du couplage entre protons séparés par 4 liaisons simples.

a) COUPLAGE ALLYLIQUE : Le couplage allylique est le couplage entre protons séparés par une double liaison et par 3 liaisons simples, par exemple (fig. 7) entre H_1 et H_4, ou entre H_2 et H_4.

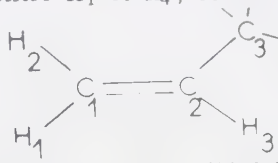


fig. 7

Une première distinction a été faite suivant que les deux protons couplés sont transoïdes l'un par rapport à l'autre (H_1 et H_4) ou cisoïdes (H_2 et H_4). On a constaté que la constante $^4J_{trans}$ était plus petite que $^4J_{cis}$ (36), mais la différence entre les deux n'est que de 0,4 cps et ne peut être utilisée pour connaître la conformation des substituants de la double liaison.

L'utilisation de $^4J_{all}$ pour déterminer les conformations est apparue possible lorsqu'on s'est aperçu que cette constante variait avec l'angle φ que forme la liaison C_3-H_4 et la perpendiculaire au plan de la double liaison (**fig. 8**).

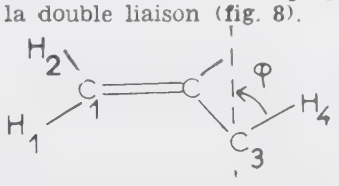
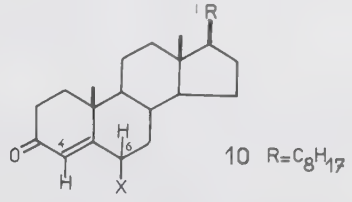


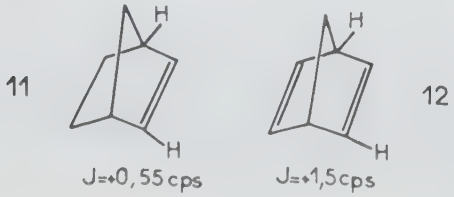
fig. 8

Sternhell et coll. (37) étudiant une série de cholestènones substituées en C_6 (**10**), ont constaté que le proton H_6 était couplé avec H_4 avec une constante $^4J_{all}$ plus forte (2,5 cps) lorsqu'il était β axial ($\varphi = 0°$) que lorsqu'il était α équatorial ($\varphi = 90°$). Dans ce dernier cas, le couplage est inférieur à 0,5 cps. Cette relation laissait espérer aux chimistes une application pratique à la détermination des conformations, d'autant plus que de nombreux exemples venaient confirmer les résultats de Sternhell.



10 R=C_8H_{17}

Malheureusement, la règle précédente souffre des exceptions qui en limitent considérablement la portée : en particulier, Laszlo et Schleyer (38) ont observé, dans des norbornènes (**11**) et des norbornadiènes (**12**), des couplages allyliques non négligeables (0,5 à 1,5 cps) entre des protons qui ne satisfont pas aux conditions stériques précédentes. De plus, alors que, jusqu'à présent, on avait toujours trouvé un signe négatif pour $^4J_{all}$, dans les composés étudiés par Laszlo et Schleyer ce signe est positif.



11 J=+0,55 cps — J=+1,5 cps 12

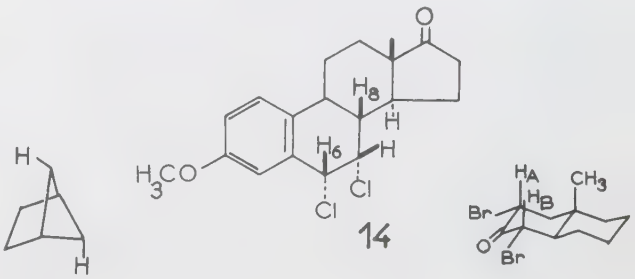
Une approche théorique du problème a été faite par Barfield (39) pour essayer de concilier ces résultats en apparence contradictoires. Il obtient effectivement une relation entre $^4J_{all}$ et φ en assez bon accord avec ceux-ci. Toutefois, cette relation ne peut être utilisée pratiquement car elle ne tient pas compte des autres facteurs dont dépend $^4J_{all}$: influence des substituants, délocalisation des électrons π de la double liaison (40).

Il est donc encore prématuré de vouloir déduire des renseignements sur la conformation des groupements à partir de l'intensité du couplage allylique.

b) COUPLAGE ENTRE PROTONS SEPARES PAR 4 LIAISONS SIMPLES :

Depuis les travaux de Meinwald et Lewis (41) sur les bicyclo (2, 1, 1) hexanes (**13**), de très nombreux exemples de couplages de ce type ont été observés.

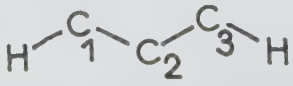
Les constantes de couplages ^4J sont comprises entre 0 et 7 cps. Les plus fortes valeurs ont été enregistrées précisément dans les bicyclo (2, 1, 1) hexanes (**13**).



13 — *fig. 9* — 14 — 15

On s'est assez vite rendu compte que dans presque tous les composés où ce couplage était observé, les liaisons C-H et C-C séparant les protons couplés avaient un arrangement spatial bien déterminé, appelé disposition en M (ou en W) (42, 35) (fig. 9).

Toutefois, il existe des exceptions, rares, il est vrai, à cette règle : ainsi on a observé un couplage ^4J dans le dérivé de l'oestrone (**14**) entre les protons $H_6\beta$ et $H_8\beta$ qui n'obéissent pas à la règle en M (43). Également, Laszlo (44), dans la bromo-décalone (**15**) a mis en évidence un couplage entre les protons H_A et H_B.



Il apparaît donc, une fois encore, qu'une explication rationnelle des facteurs dont dépend ^4J est absolument nécessaire avant qu'on puisse utiliser, en toute sécurité, les constantes de couplage ^4J pour déterminer la conformation des protons.

CHAPITRE I

ISOLEMENT ET PROPRIETES DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA GLAUCARUBINONE

I - GLAUCARUBINE ET DERIVES

Les résultats préliminaires obtenus par Ham et coll. (6) peuvent se résumer de la manière suivante :

La *glaucarubine* $C_{25}H_{36}O_{10}$, F = 250-225°, $[\alpha]_D = +45°$ (pyridine) se présente sous forme de paillettes blanches, faiblement solubles dans le méthanol et dans l'eau et insolubles dans la plupart des solvants organiques usuels. Son spectre U.V. ne présente pas d'absorption au-dessus de 200 mμ et son spectre I.R. présente une large bande OH à 3 350 cm^{-1} et deux bandes carbonyles à 1 730 cm^{-1} et 1 755 cm^{-1}.

L'acétylation conduit à un pentaacétate et à un héxaacétate, ce dernier étant dépourvu d'OH libre. La glaucarubine serait donc hexahydroxylée.

L'hydrolyse alcaline de la glaucarubine fournit l'*acide méthyl-2 hydroxy-2 butyrique* $C_5H_{10}O_3$, F = 73-75° et une lactone appelée *glaucarubol* $C_{20}H_{28}O_8$. F = 290°, qui possède 6 hydroxyles.

En traitant le glaucarubol par l'acide chlorhydrique N à ébullition, on obtient un nouveau produit de dégradation, le *glaucanol* $C_{16}H_{20}O_5$ F = 229-233°. Par acétylation, il donne un *triacétate* $C_{22}H_{26}O_8$, F = 211°, dépourvu d'OH. Le glaucanol serait donc une lactone trihydroxylée.

Nous avons repris l'étude de la glaucarubine sur la base de ces travaux et les premiers résultats que nous avons obtenus divergent en partie de ceux des auteurs cités précédemment (45)

A - GLAUCARUBINE :

Les premières expériences ont été effectuées sur des échantillons de glaucarubine aimablement fournis par le Dr K. Folkers (Merck Cie, Rahway, New-Jersey, Etats-Unis). Par la suite, nous avons procédé nous-même à l'extraction des graines de *Simaruba glauca* en provenance de San Salvador, et nous avons suivi, pour cela, la technique de Ham et coll. (6).

En acétylant la glaucarubine, nous avons obtenu un composé cristallisé $C_{35}H_{46}O_{15}$, F = 158-160°, dépourvu d'OH, dont le spectre de R.M.N. indique sans ambiguité qu'il s'agit d'un *pentaacétate*. Par conséquent, la glaucarubine contient cinq hydroxyles et non six comme l'avaient supposé Ham et coll. (6).

B - GLAUCARUBOL :

Les premières recherches effectuées sur ce composé ont permis de montrer la présence des groupements structuraux suivants :

1) *la présence de cinq hydroxyles* ressort de l'acétylation du glaucarubol qui conduit au *pentaacétate* $C_{30}H_{38}O_{13}$, F = 200°, dont le spectre I.R. ne présente pas de bande OH.

2) *Fonction hémiacétal :* Sur les huit oxygènes que contient le glaucarubol, cinq sont engagés dans des groupements OH, 2 dans la fonction δ-lactone ; le huitième oxygène est donc engagé, soit dans un groupement éther-oxyde, soit dans une fonction cétone.

L'absence d'effet Cotton dans le dichrogramme du glaucarubol semblait exclure la présence d'une cétone. Toutefois, le pentaacétate de glaucarubol présente lui un net effet Cotton à 315 mμ ($\Delta\epsilon$ = 0,94) caractéristique d'un groupement cétonique (67). Ce composé contient donc une fonction cétone.

Nous verrons plus loin que l'absence d'effet Cotton dans le glaucarubol s'explique par la formation d'un hémiacétal entre le carbonyle et un hydroxyle de la molécule.

3) *Groupements méthyles :* Le spectre de résonance magnétique nucléaire du pentaacétate de glaucarubol (figure 10 A) révèle dans la région des méthyles, en plus des cinq pics aigus des protons des groupements CH_3-COO-, un doublet centré à 63 cps et un singulet à 86,5 cps provenant respectivement d'un méthyle secondaire et d'un méthyle tertiaire ; à 102,5 cps, on trouve un singulet élargi qui doit être attribué aux protons d'un méthyle vinylique.

4) *Double liaison* : La glaucarubine, hydrogénée en présence de palladium sur charbon, conduit à la *dihydroglaucarubine* $C_{25}H_{38}O_{10}$, F = 235-240° qui, par saponification, donne l'acide hydroxy-2 méthyl-2 butyrique et le *dihydroglaucarubol* $C_{20}H_{30}O_8$, F = 277-280°. L'acétylation de ce dernier donne le *pentaacétate* $C_{30}H_{40}O_{13}$, F = 130-132°.

Le spectre de R.M.N. de ce dernier (figure 10 B) ne présente plus le signal du méthyle vinylique, mais un deuxième doublet de méthyle secondaire. En plus, le signal présent à 328 cps dans le spectre de l'acétate de glaucarubol (figure 10 A) est absent dans celui du dérivé dihydrogéné et doit être attribué à un proton vinylique. Le glaucarubol contient donc une double liaison trisubstituée portant un méthyle.

5) *Groupements α -glycol :* A l'oxydation par l'acide periodique, la glaucarubine et le glaucarubol consomment chacun 2 moles de réactif ; ils possèdent donc deux groupements α -glycol (ou éléments structuraux analogues).

II - ISOLEMENT ET PROPRIETES DE LA GLAUCARUBINONE

Les eaux-mères de cristallisation de la glaucarubine sont extraites en continu par le chloroforme. La chromatographie de l'extrait chloroformique sur colonne d'acide silicique permet d'isoler un produit qui cristallise dans un mélange acétone-éther et que nous avons appelé *glaucarubinone* F = 228-230°, $[\alpha]_D$ = + 50° (methanol) (46).

La glaucarubinone se présente sous forme de fines aiguilles blanches, solubles dans le méthanol et l'acétone, peu solubles dans le chloroforme. Les analyses élémentaires sont en accord avec la formule $C_{25}H_{34}O_{10}$. Son spectre I.R. présente une large bande -OH à 3 350 cm-^{1} et, dans la région 1 600 à 1 800 cm-^{1}, révèle 4 bandes à 1 630, 1 690, 1 720 et 1 740 cm-^{1}. Son spectre U.V. présente un maximum à 244 mμ (ϵ = 12 000).

Ces résultats suggéraient la présence dans la glaucarubinone d'une cétone α,β -insaturée. Celle-ci a été confirmée par l'hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon : on obtient la *dihydroglaucarubinone* $C_{25}H_{36}O_{10}$, F = 233-235°, dont les spectres I.R. et U.V. ne présentent plus les absorptions caractéristiques d'un carbonyle conjugué.

L'hydrolyse alcaline de la glaucarubinone conduit, comme dans le cas de la glaucarubine, à l'acide hydoxy-2 méthyl-2 butyrique et à une lactone hydroxylée $C_{20}H_{26}O_8$, F = 255-258°, que nous appelons la *glaucarubolone* par analogie avec le glaucarubol, produit de saponification de la glaucarubine.

L'acétylation de la glaucarubinone et de la glaucarubolone conduisent respectivement au *tétraacétate de glaucarubinone* $C_{33}H_{42}O_{14}$, F = 190-193°, et au *tétraacétate de glaucarubolone* $C_{28}H_{34}O_{12}$, F = 234-236°, tous deux dépourvus d'OH libre. Au cours de l'acétylation de la glaucarubinone, nous avons également isolé un *triacétate* $C_{31}H_{40}O_{13}$, F = 195-198°

Ces résultats montrent qu'il doit exister une grande parenté structurale entre la glaucarubine et la glaucarubinone : cette dernière ne paraît différer de la glaucarubine que par la présence d'un CO à la place d'une fonction alcool secondaire comme on le verra au chapitre III.

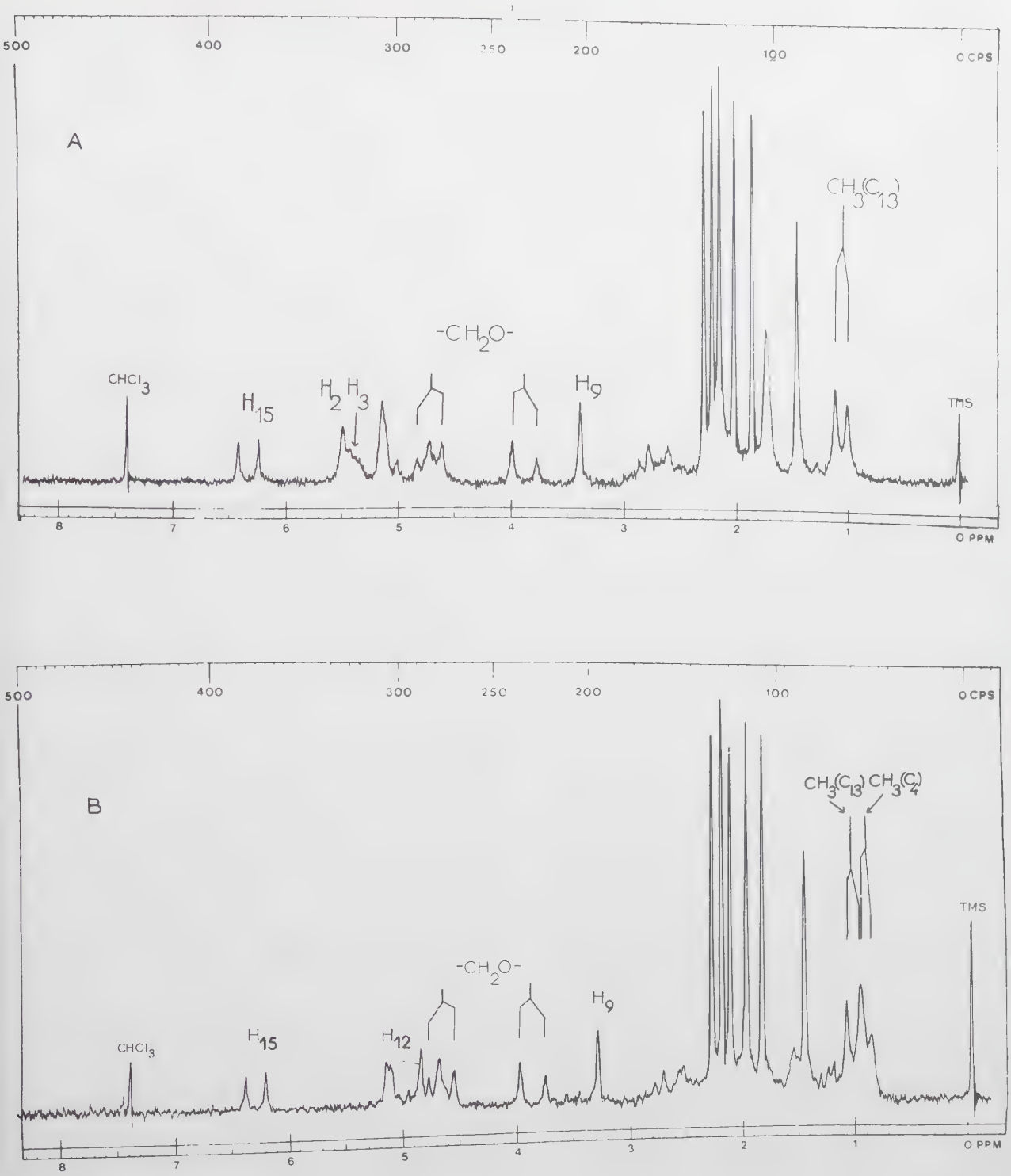


FIG. 10 : Spectres de R.M.N. du pentaacétate de glaucarubol (**47**) (A) et du pentaacétate de dihydroglaucarubol (**112**) (B).

CHAPITRE II

STRUCTURE DU GLAUCANOL

Le glaucanol nous a semblé avoir une structure plus simple que la glaucarubine et, pour cette raison, c'est ce composé que nous avons d'abord étudié (47, 48, 49).

Nous allons exposer succinctement les résultats qui nous ont conduit à proposer pour le glaucanol la formule (16).

Le glaucanol est obtenu par le traitement acide à chaud du glaucarubol (6). Nous avons d'abord pu montrer que le glaucanol avait la formule $C_{20}H_{24}O_6$ et non $C_{16}H_{20}O_5$, comme l'avaient proposé Ham et coll. (6). L'acétylation du glaucanol conduit, en effet, à une substance cristallisée F 207-209°, identique au « triacétate » de Ham et coll. et dont les spectres de R.M.N. et de masse montrent qu'il s'agit en fait d'un *tétraacetate* de formule $C_{28}H_{32}O_{10}$.

La transformation du glaucarubol $C_{20}H_{28}O_8$ en glaucanol $C_{20}H_{24}O_6$ se traduit donc par une double déshydratation.

I - ELEMENTS STRUCTURAUX DU GLAUCANOL

A - CYCLE BENZENIQUE

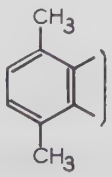
Bien que le spectre I.R. ne révèle pas de bandes dans la région 1 500-1 600 cm^{-1}, la présence d'un noyau benzénique était suggérée par plusieurs propriétés de glaucanol :

— Son spectre U.V. présente une forte absorption terminale (ϵ_{215} = 11 000) et un faible maximum à 270 mμ (ϵ = 380).

— Son spectre de R.M.N., mesuré dans CF_3COOH, présente deux singulets larges de 138 cps et 144 cps, qui peuvent être assignés à 2 méthyles liés à un noyau benzénique et un singulet à 424 cps attribuable à 2 protons benzéniques équivalents.

Ces résultats suggéraient la présence dans le glaucanol d'un cycle benzénique ayant la structure (17) :

17



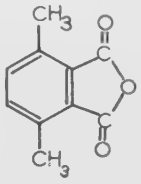
Pour le prouver, le glaucanol a été soumis à des oxydations énergiques (47).

L'oxydation du glaucanol par MnO_4K fournit *l'anhydride diméthyl-3,6 phtalique* (18) $C_{10}H_8O_3$, F 143°, dont les propriétés physiques sont en accord avec la structure proposée (spectres U.V., I.R. et de R.M.N.).

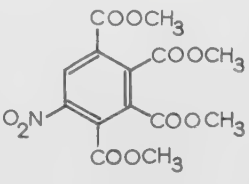
En traitant le glaucanol par l'acide nitrique 40° Bé (63 %), on obtient, après méthylation par le diazométhane, le *tétracarbométhoxy -1, 2, 3, 4 nitro-5 benzène* (19) $C_{14}H_{13}O_{10}N$, F = 110°, dont la structure est déduite elle aussi des propriétés physiques.

Enfin, en oxydant le glaucanol par l'acide nitrique à 57 %, et en méthylant le produit acide obtenu, on obtient, à côté du composé précédent, le *tétracarbométhoxy-1, 2, 3, 4 benzène* (20), F 130° identifié par comparaison directe avec un échantillon authentique.

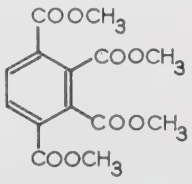
La déshydratation du glaucarubol est donc due à une aromatisation. Nous en verrons le mécanisme probable au chapitre III.



18



19



20

B - PRESENCE DU CARBONYLE EN β DU NOYAU AROMATIQUE

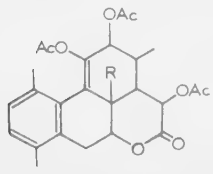
L'acétylation du glaucanol conduit, comme nous l'avons vu à un tétraacétate (21). Par acétylation, dans des conditions plus douces, on obtient un *triacétate* (22) $C_{26}H_{30}O_9$, F = 215-220°, dont le spectre I.R. ne présente pas de bande OH. Le glaucanol possède donc trois hydroxyles.

La nature de la 4eme fonction acétate présente dans le tétraacétate est déduite de la comparaison des spectres U.V. des deux acétates de glaucanol.

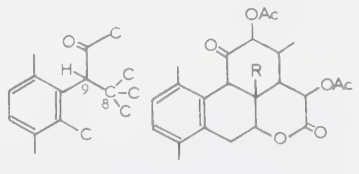
Alors que le spectre U.V. du triacétate (22) ne présente pas d'autre absorption que celle du noyau benzénique, le tétraacétate (21) présente un maximum à 244 mμ (ϵ = 10 000) caractéristique d'un acétate d'énol conjugué au noyau benzénique (50). On peut en déduire que *le glaucanol possède un carbonyle en β du noyau aromatique.*

La présence d'une cétone dans le glaucanol est confirmée par le dichrogramme de ce composé qui présente un effet Cotton à 300 mμ ($\Delta\epsilon = -0{,}085$),

La comparaison des spectres de R.M.N. des deux acétates de glaucanol montre que celui-ci possède la structure partielle :



21 $R=CH_2OAc$



22 $R=CH_2OAc$

En effet, le spectre de R.M.N. du triacétate (22) présente un singulet (1H) à 275 cps, absent dans le spectre du tétraacétate (21), qui doit être attribué au proton H_9 lié au carbone situé en α du noyau benzénique et du carbonyle. Son allure montre que le carbone C_8 est totalement substitué.

C - PRESENCE D'UN HYDROXYLE EN α DU CO LACTONIQUE

L'hydrogénation catalytique du glaucanol (PtO_2) conduit au *dihydroglaucanol* (23) $C_{20}H_{26}O_6$, F = 215-220°, que l'on peut également préparer par réduction du glaucanol par $NaBH_4$ en milieu neutre (51). Ce composé est insaponifiable : c'est donc le CO de la lactone qui a été réduit en hémiacétal au cours de cette hydrogénation.

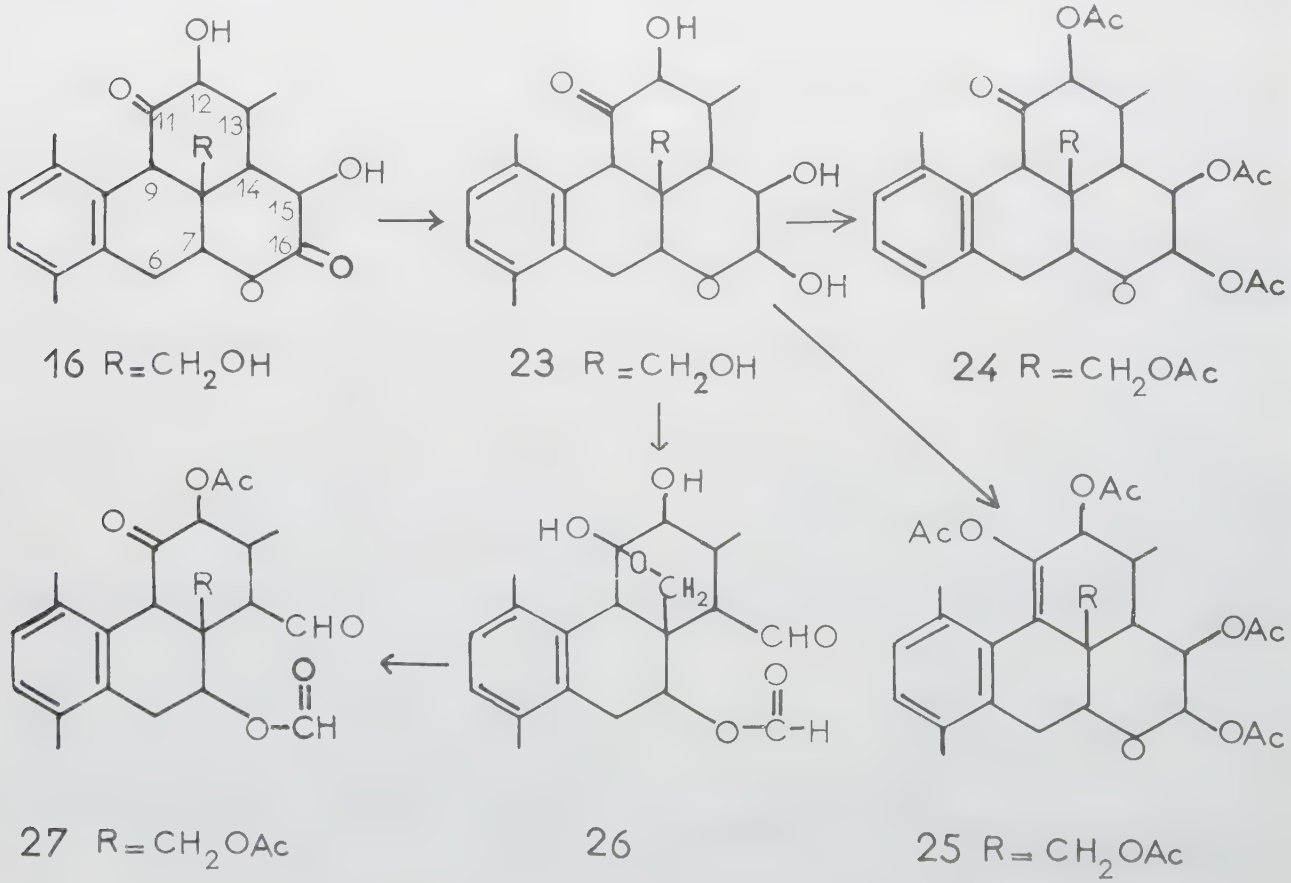
Il donne par acétylation un *tétraacétate* (24) $C_{28}H_{34}O_{10}$, F = 260-262° et un *pentaacétate* (25) $C_{30}H_{36}O_{11}$, F = 167-170°, tous deux dépourvus d'OH. Ce dernier présente le maximum d'absorption ultraviolette à 244 mμ (ϵ = 13.000), caractéristique d'un acétate d'énol conjugué au noyau benzénique.

L'oxydation du dihydroglaucanol par le méta-periodate de sodium conduit à *l'aldéhyde-formiate* (26) $C_{20}H_{24}O_6$, F = 201-204°, dont le spectre de R.M.N. présente un doublet à 600 cps (1 H), J = 5 cps, attribuable à un proton de groupement aldéhydique situé en α d'un carbone tertiaire et un singulet élargi à 466,5 cps (1 H) provenant du proton du groupement formyle. Par acétylation, il conduit à un *diacétate* (27) $C_{24}H_{28}O_8$, F = 210-213°.

L'obtention de l'aldéhyde-formiate à partir du dihydroglaucanol permet de conclure à *la présence d'un hydroxyle secondaire en α du CO lactonique*.

D - ALCOOL PRIMAIRE

La présence d'un groupement alcool primaire est suggérée par l'examen des spectres de R.M.N. des dérivés acétylés du glaucanol : on observe, en effet, vers 220 cps, un quadruplet symétrique caractéristique d'un groupement-O-CH_2 (système AB) (52).



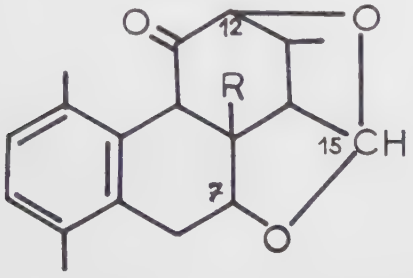
16 $R=CH_2OH$ — 23 $R=CH_2OH$ — 24 $R=CH_2OAc$

27 $R=CH_2OAc$ — 26 — 25 $R=CH_2OAc$

En traitant l'aldéhyde-formiate (26) par l'acide chlorhydrique dilué, on obtient l'*acétal norglaucanolique* (28) $C_{19}H_{22}O_4$, F 182-183°, qui est formé par l'hydrolyse du groupement formyle suivi de l'acétalisation du groupement aldéhyde avec les hydroxyles en C_7 et en C_{12}. Son spectre ne révèle plus les pics des groupements aldéhydique et formyle.

Par acétylation, il donne un *monoacétate* (29) $C_{21}H_{24}O_5$, F - 144-146° dépourvu d'OH libre. L'acétal norglaucanolique ne possède donc qu'une seule fonction alcool.

Celle-ci est primaire comme le montre l'oxydation chromique selon Jones (53) de l'acétal qui fournit *l'acide* (30) $C_{19}H_{20}O_5$, F = 212-215° qui, après méthylation par le diazométhane, donne l'*ester méthylique* (31) $C_{20}H_{22}O_5$, F = 212-215°.



28 R = CH_2OH **30** R = COOH

29 R = CH_2OAc **31** R = $COOCH_3$

E - GROUPEMENT α-CETOL

L'oxydation du glaucanol par Bi_2O_3 n'a pas permis d'isoler un produit cristallisé ; la réaction positive avec $FeCl_3$ et l'absorption U.V. du produit obtenu ($\lambda_{max.} = 307\,m\mu$) indiquent néanmoins la présence d'un diosphénol conjugué :

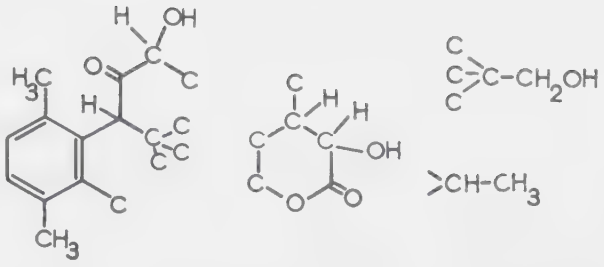
$$-C=C-C=\underset{\underset{OH}{|}}{C}-CO-$$

La présence d'un groupement α-cétol est surtout déduite des résultats de l'oxydation periodique d'un isomère du glaucanol, *l'isoglaucanol C*. Ce composé est épimère du glaucanol au centre C_9 (voir chapitre IV) et, à la différence du glaucanol, il consomme une mole d'acide periodique au dosage selon Fleury (54).

Le produit que l'on isole après réaction est une substance acide, l'*acide isoglaucanolique*. Sa structure (80), qui sera établie au chapitre IV, implique la présence d'un groupement α-cétol dans l'isoglaucanol C et, par conséquent, dans le glaucanol.

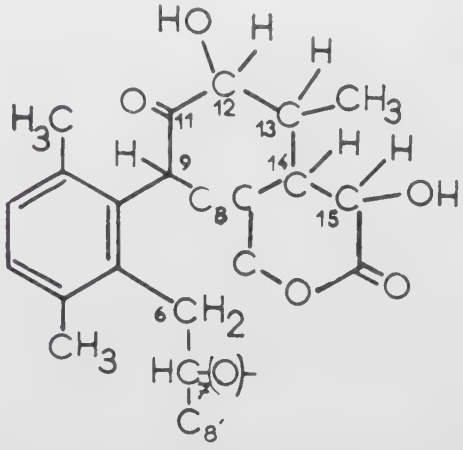
II - FORMULE PLANE DU GLAUCANOL

Les résultats obtenus jusqu'à présent conduisent aux éléments structuraux suivants :



Il n'a pas été possible de mettre en évidence d'autres doubles liaisons que celles du noyau aromatique, aussi faut-il admettre que le glaucanol $C_{20}H_{24}O_6$ possède trois cycles en plus du cycle de la δ-lactone.

Le lien entre ces différents éléments de structure a pu être effectué grâce à une expérience de double résonance magnétique nucléaire effectuée sur le triacétate de glaucanol $C_{26}H_{30}O_9$ (22). Cette expérience, que nous allons rapporter maintenant, a permis de déterminer les couplages existant entre les divers protons de la molécule et a conduit à attribuer au glaucanol la formule partielle suivante :



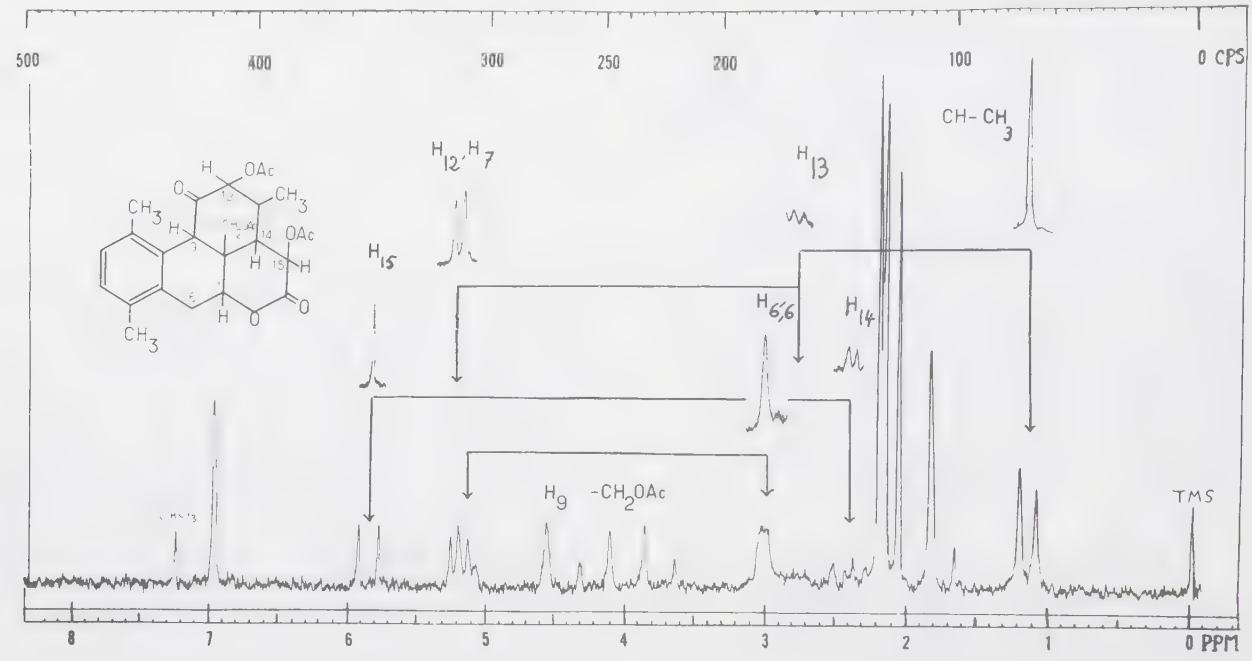
A - ANALYSE DU SPECTRE DU TRIACETATE DE GLAUCANOL (22) PAR DECOUPLAGE DE SPIN

Le spectre du triacétate de glaucanol se prête particulièrement bien à une expérience de double résonance ; en effet, les divers protons de cette molécule donnent des pics distincts les uns des autres, ce qui permet un découplage facile des protons et une bonne interprétation des figures obtenues après double irradiation (fig 11).

Plusieurs pics de ce spectre peuvent être assignés à des protons sans l'aide de la double résonance :

Dans la région des méthyles (de 50 cps à 135 cps), on observe outre le doublet du méthyle secondaire centré à 68 cps, quatre singulets à 110, 125, 130,5 et 133 cps correspondant au total à 15 protons et qui sont dus aux 3 groupes acétyles et aux deux méthyles liés au noyau benzénique.

FIG. 11 : Spectres de R.M.N. et de double résonance magnétique nucléaire du triacétate de glaucanol (22).



Le quadruplet centré à 238 cps provient, comme nous l'avons vu, des deux protons inéquivalents du groupement $-CH_2-O-$ ($J = 13$ cps).

Le singulet à 275 cps est dû au proton H_9 et celui à 420 cps aux deux protons équivalents du noyau benzénique (H_2, H_3).

On peut ainsi identifier directement les pics de 23 protons sur les trente que contient la molécule.

Les signaux des sept protons restants n'ont pu être identifiés que par double résonance ; on les trouve dans deux régions distinctes du spectre :

— entre 135 cps et 190 cps, on observe un quadruplet (1 H) centré à 140 cps, un multiplet large (1 H) centré à 168 cps et un doublet (2 H) à 181 cps.

— les trois autres protons résonnent entre 300 cps et 360 cps et doivent être du type -CH-O puisque le glaucanol ne contient pas de protons vinyliques ; ils absorbent en donnant le premier un doublet à 353 cps ($J = 8,5$ cps), le second un doublet à 307 cps ($J = 3,5$ cps) et le troisième un triplet à 302 cps ($J = 3,5$ cps), ces deux derniers ayant une raie superposée.

a) PROTONS H_7 et H_6 :

La double résonance a, tout d'abord, montré que le proton qui résonne à 302 cps est couplé avec les deux protons absorbant à 181 cps, ces trois hydrogènes formant un système A_2X.

A cause de l'équivalence des deux protons A_2, la constante de couplage entre ces deux protons ne peut être mesurée directement sur le spectre ; toutefois, dans le spectre du tétraacétate de glaucanol (21), ils ne sont pas équivalents et les trois protons précédents donnent les 12 raies caractéristiques d'un système ABX ; la valeur observée pour J_{AB} est de 13,5 cps, ce qui montre que les deux protons AB (ou A_2) sont portés par le même atome de carbone.

Le déplacement chimique de ce CH_2 indique qu'il doit se trouver en α d'un CO ou en α du noyau benzénique (64). Les résultats obtenus précédemment montrent qu'aucun des carbones situés en α des CO lactonique ou cétonique ne portent *deux hydrogènes*. Ce méthylène doit donc être placé en α du noyau benzénique, c'est-à-dire en position 6, et le proton qui résonne à 302 cps en position 7.

Ce dernier proton donne un triplet dans presque tous les spectres de dérivés du glaucanol : il n'est donc couplé qu'avec les deux protons H_6 et $H_{6'}$. Ceci implique que le carbone C_8 soit quaternaire.

b) PROTONS H_{12}, H_{13}, H_{14} et H_{15} :

Le triplet à 302 cps ayant été assigné au proton H_7, les deux doublets à 307 et 353 cps proviennent nécessairement des deux protons des groupements CH (OAc) situés en α des CO lactonique et cétonique. Les constatations suivantes permettent d'assigner *le doublet à 307 cps au proton H_{12} et celui à 353 cps au proton situé en α du CO de la lactone*. Ces deux doublets ont, en effet, des allures nettement différentes : celui à 353 cps présente une grande constante de couplage ($J = 8,5$ cps) alors que celui à 302 cps révèle une constante beaucoup plus faible ($J = 3,5$ cps). Dans le spectre du *diacétate de formiate-aldéhyde* (27), l'un de ces doublets doit être remplacé par le doublet du proton aldéhydique, alors que l'autre doit apparaître à une position voisine de celle qu'il occupe dans

le spectre du triacétate de glaucanol. L'examen de ce spectre révèle que le doublet à faible constante est présent dans la région 300-360 cps (321 cps), tandis que le doublet à forte constante est remplacé par le doublet du proton aldéhydique.

Le découplage de spin montre que le proton H_{12} et le proton qui absorbe vers 168 cps sont couplés entre eux. *Le multiplet large centré vers 168 cps doit donc être assigné au proton* H_{13} .

D'autre part, en irradiant le proton H_{13}, on transforme en singulet le *doublet du méthyle secondaire qui doit donc être placé en position 13.*

Enfin, la double résonance indique que le proton H_{15} (doublet à 353 cps) est couplé avec le proton résonnant à 140 cps : *le quadruplet centré à cette valeur provient donc du proton* H_{14}.

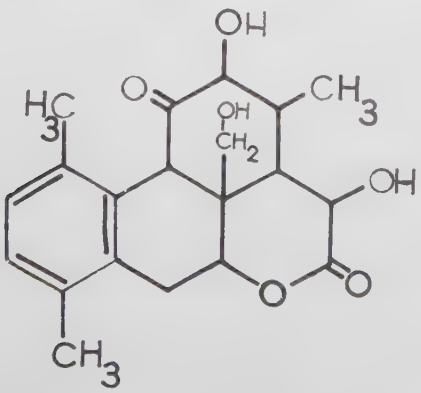
Après suppression du couplage entre H_{15} et H_{14}, ce signal devient un doublet, montrant que H_{14} est couplé avec un proton autre que H_{15} avec une constante de couplage J = 5 cps. Un examen attentif du spectre et des couplages déjà mis en évidence, montre que ce second proton ne peut être que H_{13} ; celui-ci est donc couplé avec H_{12}, H_{14} et les trois protons du méthyle secondaire, ce qui explique qu'il donne un signal large dépourvu de structure fine.

B - POSITION DE L'ALCOOL PRIMAIRE :

Nous avons vu précédemment que le centre C_8 ne portait pas de protons. Pour qu'il en soit ainsi, il faut qu'il soit lié à C_7 et C_4 et également au groupement $-CH_2-OR$ dont la position se trouve ainsi déterminée.

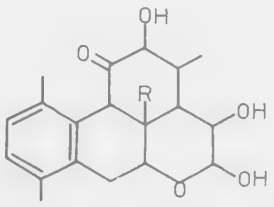
Il reste encore à déterminer quel hydroxyle est engagé dans le groupement lactonique : ce peut être l'alcool primaire ou l'hydroxyle en C_7. Nous montrerons dans le chapitre suivant que, dans le glaucarubol, la lactone se referme sur l'OH en 7 et que la position de la lactone n'est pas modifiée au cours de la transformation du glaucarubol en glaucanol. ***Ce dernier a donc la formule*** (16).

16

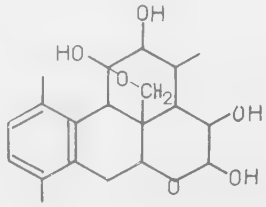


III - HEMIACETAL EN 11

La fonction cétone en 11 forme facilement, dans certains composés, un hémiacétal avec l'alcool primaire. Cette formation a été constatée pour la première fois avec le dihydroglaucanol qui a pu être isolé à l'état cristallisé sous deux formes tautomères (**23a**) et (**23b**) qui diffèrent par leurs pouvoirs rotatoires et par leurs spectres I.R.



23a R = CH_2OH



23 b

En effet, certaines préparations du dihydroglaucanol (23b) $[\alpha]_D = +111°$ (pyridine) ne présentent dans l'I.R. aucune bande CO, alors que d'autres préparations (**23a**) $[\alpha]_D = +37°$ (pyridine) montrent une bande CO à 1 725 cm^{-1}. Par acétylation, les deux formes donnent le même tétraacétate (**24**) et le même pentaacétate (**25**). Enfin, les courbes de dispersion rotatoire de (**23a**) et de (**23b**) en solution dans le méthanol sont identiques : elles présentent un effet Cotton négatif qui montre qu'en solution le dihydroglaucanol se trouve, au moins en partie, sous forme cétonique.

En ce qui concerne le glaucanol, dont le spectre I.R. présente une seule bande CO à 1 720 cm^{-1}, son dichroïsme circulaire indique un faible, mais net, effet Cotton ($\Delta\epsilon_{300} = -0{,}085$) qui montre qu'en solution, il se trouve lui aussi au moins partiellement sous forme cétonique.

Parmi les dérivés du glaucanol, certains ont le carbonyle en 11, d'autres la fonction hémiacétal.

L'acétylation du glaucanol conduit, comme nous l'avons vu, au triacétate de glaucanol (**22**) qui possède la fonction cétone en 11 comme le montre sa courbe de dichroïsme circulaire (effet Cotton à 315 $m\mu$, $\Delta\epsilon = +0{,}47$).

Par contre, la méthylation, selon Kuhn, Trischmann et Löw (**55**) fournit le *triméthoxyglaucanol* (**32**) $C_{23}H_{30}O_6$, F = 177-178°, qui possède un groupement acétal en C_{11}.

32

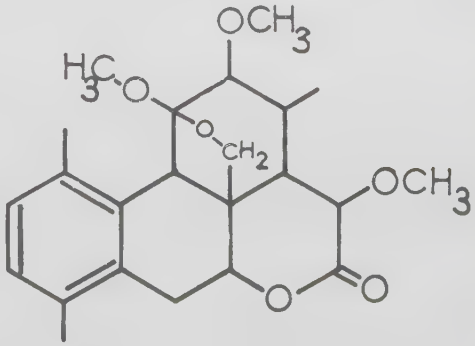
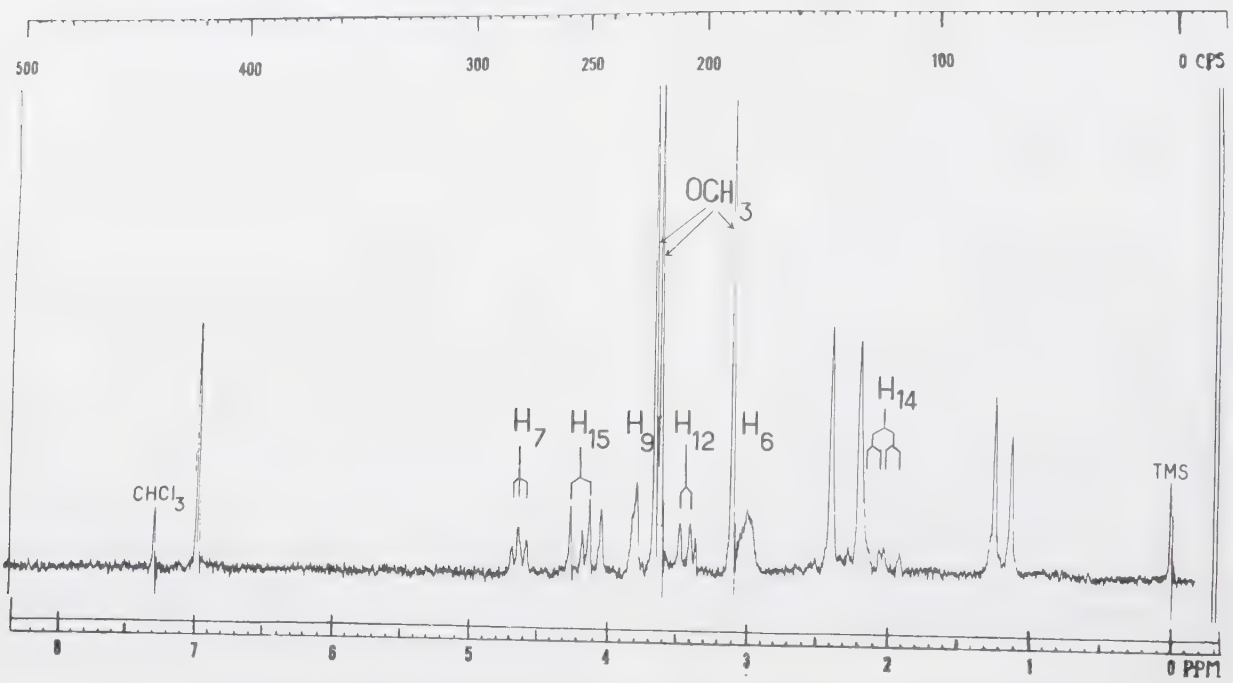


FIG. 12 : Spectre de R.M.N. du triméthoxyglaucanol (32)



TRIMETHOXYGLAUCANOL (32) :

Sa structure est déduite des arguments suivants : son spectre I.R. est dépourvu de bandes OH et présente une bande CO à 1 730 cm^{-1} (δ-lactone). Sa courbe de dichroïsme circulaire ne révèle pas d'effet Cotton au-dessus de 285 mμ. Contrairement au glaucanol, il est stable en milieu alcalin et, par acétylation énergique, ne fournit pas d'acétate d'énol conjugué au noyau benzénique, en accord avec l'absence de carbonyle en C_{11}.

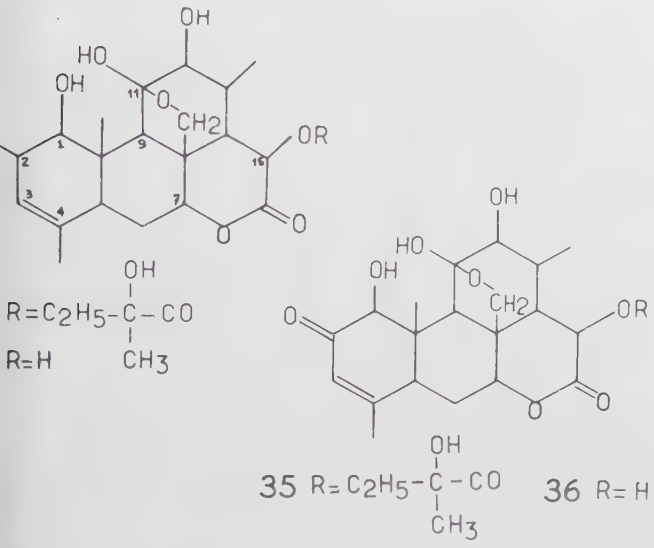
Son spectre de R.M.N. (figure 12) présente 3 pics de OCH_3. De plus, dans ce spectre, le proton H_9 résonne à 227,5 cps, soit 48 cps plus haut que dans le triacétate de glaucanol (22). Cette variation du déplacement chimique du proton H_9 est due à la présence, dans le triacétate de glaucanol, du carbonyle en 11. Le groupement CO est, en effet, connu pour provoquer des déplacements paramagnétiques importants des protons situés dans son plan (86-89). Nous retrouverons cette influence du groupement fonctionnel en C_{11} sur le déplacement chimique du proton H_9 dans de nombreux dérivés du glaucarubol et de la glaucarubine.

CHAPITRE III

STRUCTURE DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA GLAUCARUBINONE

Nous allons maintenant exposer les résultats qui conduisent à proposer pour la glaucarubine la formule **(33)** et pour la glaucarubinone la formule **(35)**. Leurs produits d'hydrolyse alcaline, le glaucarubol et la glaucarubolone ont respectivement les formules **(34)** et **(36)** (56).

Nous établirons d'abord la structure du cycle A de ces substances puis nous montrerons qu'au cours de la transformation du glaucarubol en glaucanol, seul le cycle A est modifié. Nous établirons enfin que c'est l'OH en 15 du glaucarubol qui estérifie l'acide hydroxy-2 méthyl-2 butyrique dans la glaucarubine.



35 R=C_2H_5-C(OH)(CH$_3$)-CO 36 R=H

I - STRUCTURE DU CYCLE A DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA CLAUCARUBINONE.

Nous avons vu dans les chapitres I et II que le glaucarubol et le glaucanol différaient en plusieurs points :

— au méthyle tertiaire et au méthyle vinylique présents dans le glaucarubol correspondent les deux groupements méthyles liés au noyau aromatique ; le troisième méthyle est secondaire dans les deux produits.

— alors que le glaucarubol possède deux groupements α-glycols ou éléments structuraux équivalents, le glaucanol ne contient qu'un groupement α-cétol.

— le glaucarubol possède une double liaison trisubstituée qui correspond dans le glaucanol à une double liaison du noyau aromatique.

Ces modifications suggèrent que le cycle du glaucarubol (cycle A) qui s'aromatise au cours du traitement acide porte deux groupements méthyles (tertiaire et vinylique), un groupement α-glycol et une double liaison trisubstituée.

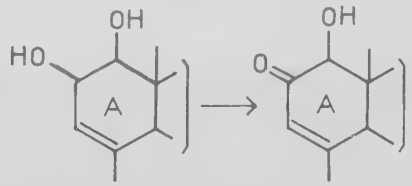
Des renseignements sur la position relative des divers substituants du cycle A ont pu être obtenus par l'étude de la glaucarubinone (*).

A - OXYDATION DE LA GLAUCARUBINE EN GLAUCARUBINONE

Nous avons vu dans le chapitre I que la glaucarubinone et la glaucarubine ont des propriétés très voisines et qu'elles ont des structures très peu différentes. La glaucarubinone, qui a 2 H de moins, possède une cétone α,β-insaturée qui n'est pas présente dans la glaucarubine. L'hypothèse la plus simple est que ce carbonyle conjugué est remplacé dans la glaucarubine par une fonction alcool secondaire en position allylique. Celle-ci se trouve nécessairement dans le cycle A, puisque la glaucarubine ne contient pas d'autre double liaison que celle présente dans ce cycle.

Pour prouver la présence de ce groupement, nous avons oxydé la glaucarubine par MnO_2 selon (57). Cette réaction est, en effet, caractéristique des alcools allyliques qui sont oxydés en cétone insaturée. Le produit isolé après réaction est une substance cristallisée *identique en tous points à la glaucarubinone.*

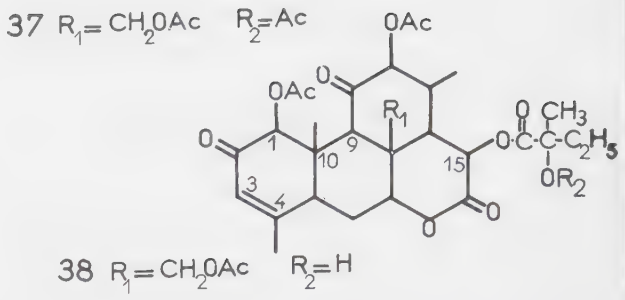
Ce résultat a deux conséquences importantes :
Il montre tout d'abord que la glaucarubinone diffère seulement de la glaucarubine par la présence d'un CO conjuguée à la place d'un CHOH en position allylique; il prouve d'autre part que dans la glaucarubine (et dans le glaucarubol), *le groupement glycol* 1-2 *est situé en* α *de la double liaison.*



La position relative des autres substituants du cycle A (formule partielle) est déduite de l'examen du spectre de R.M.N. du triacetate de glaucarubinone (**38**) (figure 13).

B - SPECTRE DE R.M.N. DU TRIACETATE DE GLAUCARUBINONE (38).

Le spectre (figure 13) révèle dans la région 200-400 cps les signaux de 7 protons, parmi lesquels on reconnaît le quadruplet du groupement $-CH_2-O-$ à 250 cps (J_{AB} =13 cps), les multiplets des protons H_{12} et H_7 vers 296 cps et le doublet du proton H_{15} ($J_{14,15}$ =12 cps) à 360 cps.



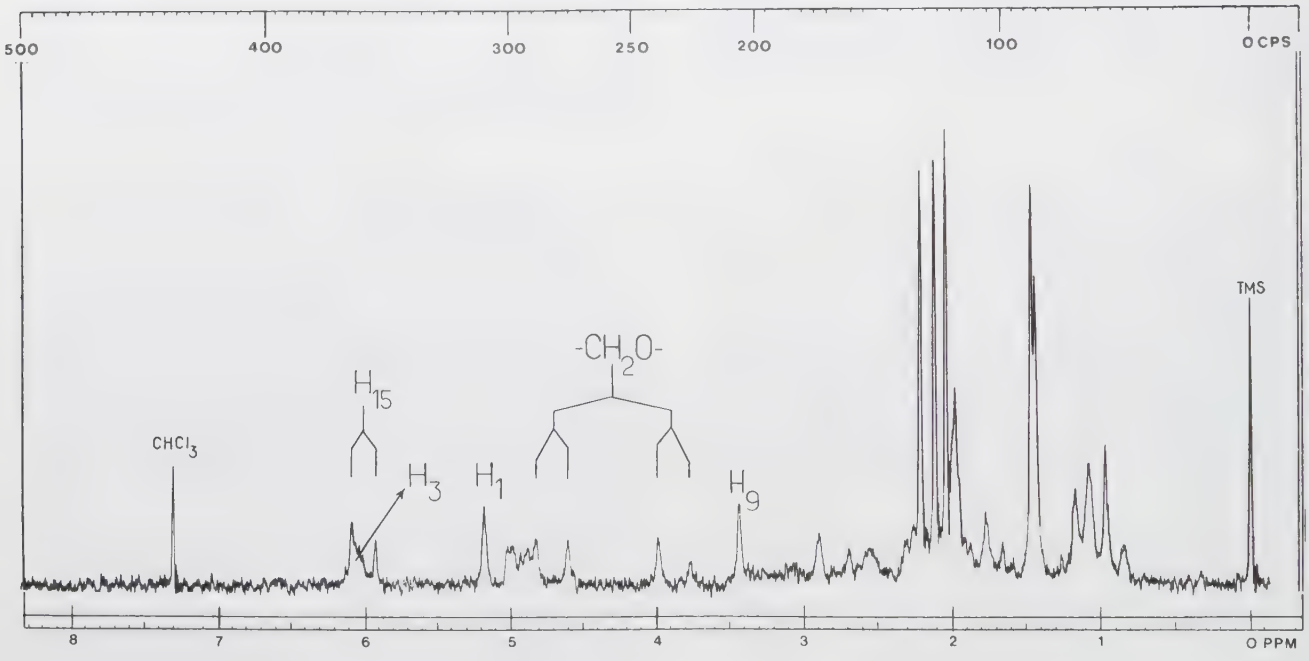


FIG. 13 : Spectre de R.M.N. du triacétate de glaucarubinone (**38**).

* On verra plus loin que l'ester hydroxy-2 méthyl-2 butyrique de la glaucarubine est fixé en C_{15}. La glaucarubine et le glaucarubol ont donc leurs cycles A, B et C identiques.

Le multiplet à 364 cps doit être attribué au proton porté par la double liaison et son déplacement chimique indique qu'il se trouve en α du carbonyle. S'il était en β de ce groupement, il résonnerait à une valeur du champ beaucoup plus faible (7).

Le dernier signal à identifier dans cette région est le singulet à 311 cps : son déplacement chimique indique qu'il s'agit du proton -CH(OH) du groupement α-cétol et son allure montre qu'il se trouve en α d'un carbone tétrasubstitué, en l'occurrence le carbone 10. Ce résultat détermine la position du méthyle angulaire en C_{10}.

D'autre part, dans tous les spectres de dérivés de la glaucarubine et de la glaucarubinone, le proton H_9 apparaît comme un singulet, ce qui confirme que le carbone 10 est totalement substitué.

On peut donc conclure que le *groupement α-glycol et la double liaison occupent respectivement les positions* 1, 2 *et* 3, 4 *et non l'inverse.*

II - NATURE DE LA TRANSFORMATION DU GLAUCARUBOL EN GLAUCANOL

Au cours du traitement acide du glaucarubol, nous avons isolé un produit monodéshydraté qui peut être considéré comme un intermédiaire dans la transformation du glaucarubol en glaucanol.

MONOANHYDROGLAUCARUBOL (39)

En traitant le glaucarubol dans des conditions acides plus douces que celles utilisées pour préparer le glaucanol, on isole, à côté de ce dernier, un produit monodéshydraté, le *monoanhydroglaucarubol* $C_{20}H_{26}O_7$, F=265-270°, auquel nous attribuons la formule (**39**). Les spectres I.R. et U.V. sont en accord avec la présence dans ce composé de deux doubles liaisons conjuguées.

L'acétylation conduit à un produit non cristallisé (**40**), dépourvu d'OH et dont le spectre de R.M.N. ne présente plus le pic caractéristique d'un méthyle vinylique et présente seulement 2 signaux de CH_3 (singulet du méthyle tertiaire à 77 cps et doublet du méthyle secondaire à 64 cps), en plus des 4 pics aigus des groupements acétyles à 115, 126, 130 et 135 cps. Dans ce composé, le méthyle vinylique est remplacé par un groupement méthylène exocyclique ($C=CH_2$). Ceci est confirmé par l'ozonisation du monoanhydroglaucarubol (**39**) qui fournit le formaldéhyde caractérisé par sa 2, 4 dinitrophénylhydrazone et sa réaction avec l'acide chromotropique (**58**).

Enfin, sous l'action d'acide dilué, le monoanhydroglaucarubol (**39**) conduit, en bon rendement, au glaucanol (**12**).

L'obtention de ce dérivé montre que la transformation du glaucarubol se fait en *deux étapes : monodéshydratation de la fonction glycol* 1-2 *suivie d'une transposition diène-ol-benzène comportant la migration d'un méthyle* (schéma 1) (**59**).

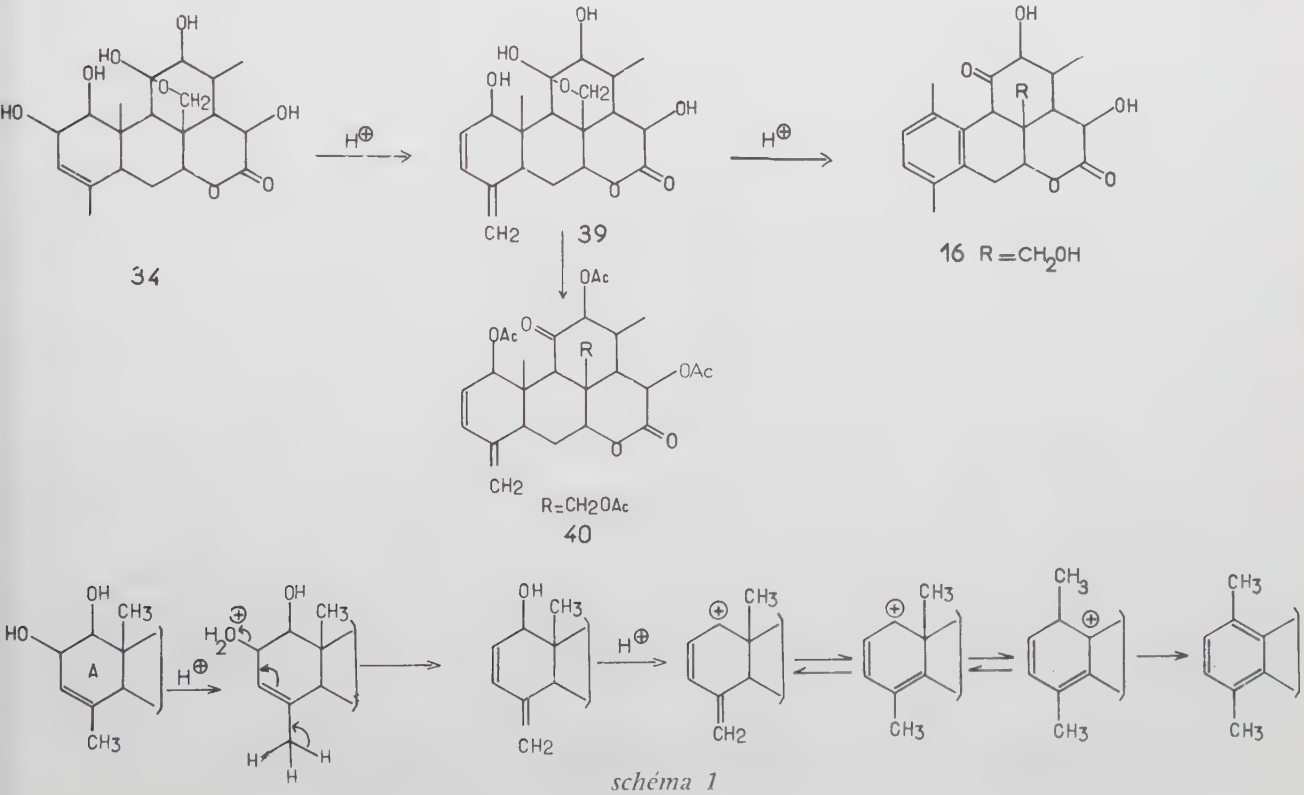


schéma 1

La double déshydratation du glaucarubol en glaucanol se retrouve pour d'autres constituants amers de Simarubacées. C'est ainsi qu'en milieu acide, la *cédronyline* $C_{19}H_{26}O_7$ **(41)** (*Simaba Cedron*) fournit la *cédronolide* $C_{19}H_{22}O_5$ **(42)** (47, 60) ; la *samadérine* C **(43)** (*Samadera indica*) $C_{19}H_{24}O_7$ conduit au *samadérol* $C_{19}H_{20}O_5$ **(44)** (61) et la *chaparrine* **(45)** $C_{20}H_{28}O_7$ (*Castela Nicholsoni*) au *chaparrol* $C_{20}H_{24}O_5$ **(46)** (62).

Dans les trois cas, on a montré que le produit de départ possédait un cycle A identique à celui du glaucarubol. Le traitement acide conduit d'abord à un produit monodéshydraté intermédiaire, analogue au monoanhydroglaucarubol (39), qui se transpose ensuite, avec perte d'H_2O, pour donner une substance ayant même cycle A que le glaucanol.

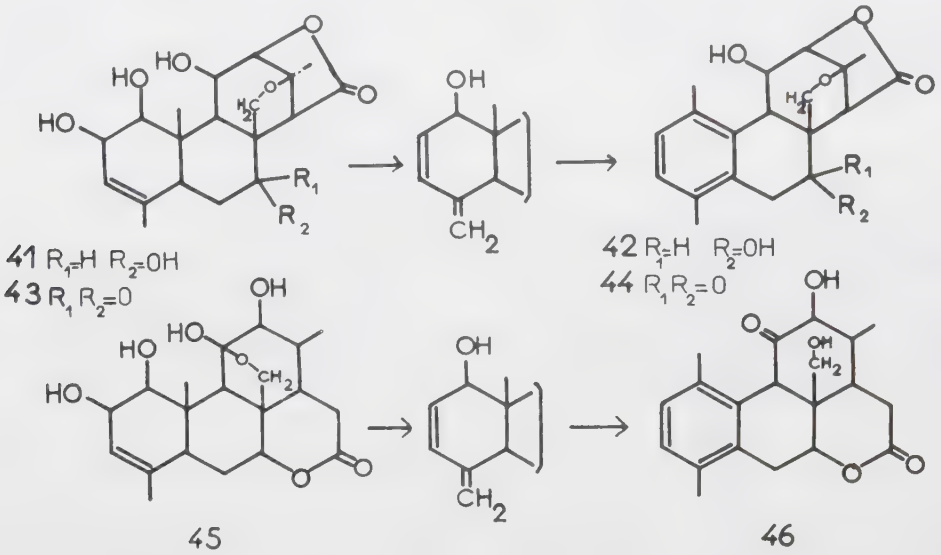
III - HEMIACETAL EN 11

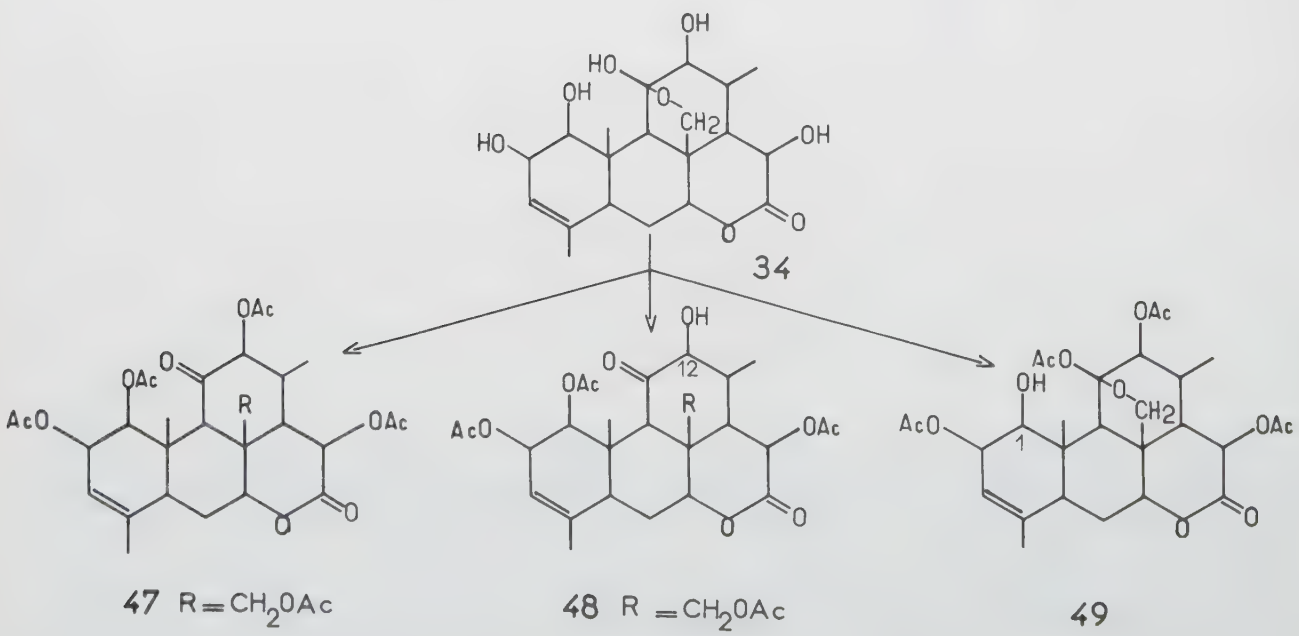
L'absence d'effet Cotton dans le dichrogramme du glaucarubol indique que le carbonyle en 11 s'y trouve acétalisé avec l'alcool primaire.

En ce qui concerne les dérivés du glaucarubol, les uns ont un carbonyle en 11, les autres une fonction hémiacétal.

A - ACETYLATION DU GLAUCARUBOL

Comme c'est le cas pour le glaucanol, l'acétylation du glaucarubol conduit essentiellement à un dérivé acétylé ayant le carbonyle en C_{11}; le produit principal de la réaction est le pentaacétate (47), qui semble identique au pentaacétate de Ham et coll. (6).





Nous avons également isolé *deux* dérivés *tétraacétylés* en moindre quantité :

a) Le *tétraacétate* (**48**) $C_{28}H_{36}O_{12}$, F = 178-180°, qui conduit par réacétylation au pentaacétate. La comparaison des spectres de R.M.N. de ces 2 acétates révèle que le proton H_{12} résonne 60 cps plus haut dans le tétraacétate que dans le pentaacétate. Dans le tétraacétate, l'OH non acétylé est donc probablement en 12 (**64**, 7).

b) Le *tétraacétate* (**49**) $C_{28}H_{36}O_{12}$, F = 255-257°. Ce composé possède la fonction acétal en 11 comme le montrent les données spectrales. L'hydroxyle présent (bande OH à l'I.R. à 3 400 cm^{-1}) est probablement en 1 et stériquement encombré, comme c'est le cas pour le tétraméthoxyglaucarubol (**50**) (voir plus loin) : le tétraacétate (**49**) est récupéré inchangé après des essais d'acétylation.

B - METHYLATION DU GLAUCARUBOL

A l'encontre de l'acétylation du glaucarubol qui conduit surtout à un composé cétonique, la méthylation fournit essentiellement un produit ayant la fonction acétal en C_{11}.

La méthylation du glaucarubol selon Kuhn, Trischmann et Löw (**55**), fournit un mélange de trois produits : le constituant majeur est le *tétraméthoxyglaucarubol* (**50**) $C_{24}H_{36}O_8$, F = 252-254° que l'on obtient par cristallisation directe du produit de la réaction. La chromatographie des eaux-mères permet d'isoler une quantité supplémentaire du composé précédent et deux autres substances cristallisées, présentes en plus faible quantité : le *pentaméthoxyglaucarubol* (**51**) $C_{25}H_{38}O_8$, F = 167-170° et un isomère du tétraméthoxyglaucarubol, l'*isotétraméthoxyglaucarubol* (**52**) $C_{24}H_{36}O_8$, F = 200-205°.

1) TETRAMETHOXYGLAUCARUBOL (**50**) :

Sa structure est déduite des résultats suivants : son spectre I.R. (nujol) montre une bande CO à 1 730 cm^{-1} attribuable au CO lactonique et une bande OH vers 3 500 cm^{-1}. Sa courbe de dichroïsme circulaire ne présente pas d'effet Cotton au-dessus de 290 $m\mu$, ce qui indique l'absence de fonction cétone dans ce composé.

Le spectre de R.M.N. de ce produit (fig. 14) révèle la présence de 4 groupements OCH_3 et montre que l'OH présent est secondaire : le doublet à 327,5 cps (J = 2 cps) provient en effet du proton de l'hydroxyle, couplé avec le proton porté par le même carbone, comme le montre la disparition de ce signal après échange avec D_2O.

Le spectre I.R. du tétraméthoxyglaucarubol mesuré en solution diluée dans CCl_4 montre une forte bande à 3 457 cm^{-1} attribuable à la vibration de l'OH lié et une faible bande à 3 605 cm^{-1} attribuable à celle de l'OH libre. Cet hydroxyle se trouve donc engagé dans une liaison hydrogène intramoléculaire forte ($\Delta\nu = 148$ cm^{-1}) (**63**).

Les propriétés chimiques du tétraméthoxyglaucarubol indiquent que l'hydroxyle présent doit être placé en C_1.

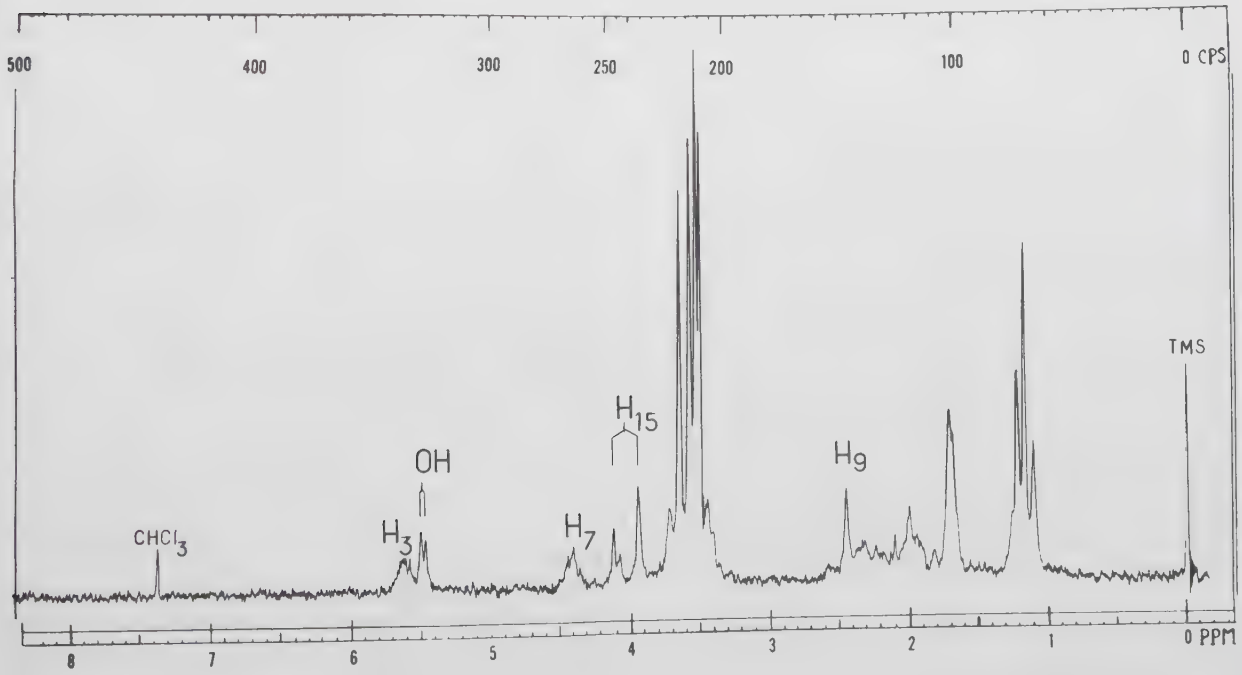
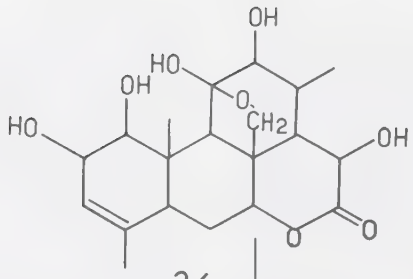
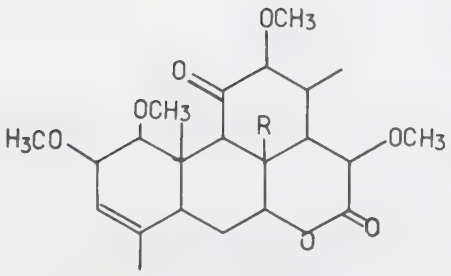


FIG. 14 : Spectre de R.M.N. du tétraméthoxyglaucarubol (**50**).

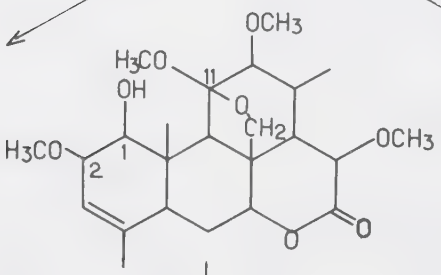


34

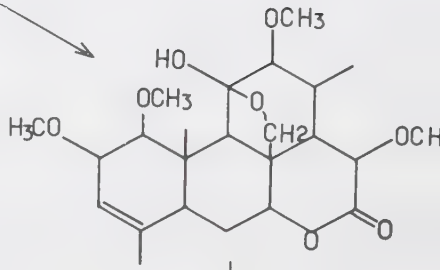


R=CH2OCH3

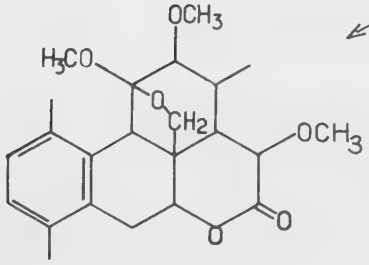
51



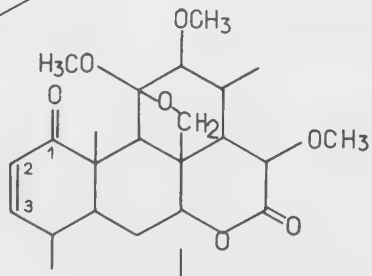
50



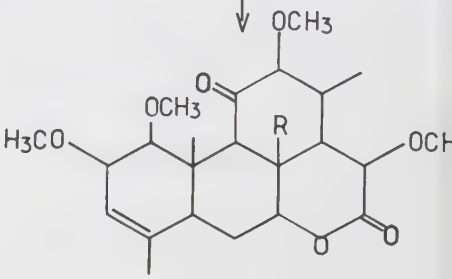
52



32

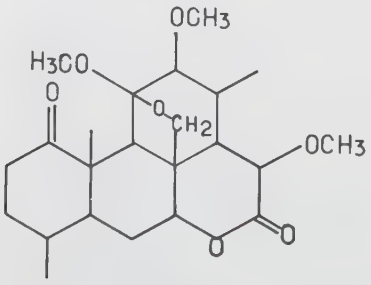


53



R=CH2OAc

55



54

Le tétraméthoxyglaucarubol est récupéré inchangé après des essais d'acétylation et d'oxydation selon Jones (53), ce qui montre que l'OH est non seulement lié mais stériquement très encombré.

Sous l'action des acides dilués, le tétraméthoxyglaucarubol donne un mélange de produits dont on isole par chromatographie deux substances cristallisées :

a) le *triméthoxyglaucanol* (32) F = 177-178°, identique en tous points à celui obtenu par méthylation du glaucanol (spectre I.R. et de R.M.N. superposables).

L'obtention de ce composé, montre tout d'abord, que l'OH présent dans le tétraméthoxyglaucarubol est situé sur le cycle A, soit en C_2, soit en C_1. Cette dernière position semble de beaucoup la plus probable car un hydroxyle en C_1 se trouve fortement encombré par le méthyle en C_{10} et par le substituant en C_{11}. *Le tétraméthoxyglaucarubol a donc la formule* (50).

Sa transformation en triméthoxyglaucanol (32) par traitement acide prouve d'autre part que seul le cycle A est modifié quand on passe du glaucarubol au glaucanol. *Le glaucarubol a donc la structure* (34).

b) La deuxième substance isolée après traitement acide du tétraméthoxyglaucarubol est la *cétone α,β-insaturée* (53) $C_{23}H_{32}O_7$, F = 193-195° ; ses spectres I.R. et U.V. montrent les absorptions caractéristiques d'une cétone conjuguée avec une double liaison. Son spectre de R.M.N. présente les pics de 3 OCH_3, d'un méthyle tertiaire, de deux méthyles secondaires (au lieu d'un seul dans le tétraméthoxyglaucarubol) et, dans la région des protons vinyliques, deux quadruplets à 349 cps et 387 cps attribuables respectivement à H_2 et H_3 couplés entre eux ($J_{2,3}$ = 10 cps) et couplés au proton H_4 ($J_{3,4}$ = 2 cps, $J_{2,4}$ = 2,5 cps).

Cette cétone α,β-insaturée se forme sans doute par une transposition pinacolique du glycol 1-2 monométhoxylé, suivie de la migration de la double liaison.

La cétone (53), hydrogénée en présence de Pd/C, conduit à la *cétone* saturée (56) $C_{23}H_{34}O_7$, F = 185-187°, dont les spectres I.R. et U.V. ne montrent plus les bandes caractéristiques d'une cétone conjuguée. Son spectre I.R. montre une large bande CO vers 1 730 cm^{-1}.

Cette cétone présente un effet Cotton faible et négatif à 316 mμ ($\Delta\epsilon$ = — 0,06)

2) ISOTETRAMETHOXYGLAUCARUBOL (52) :

Comme le tétraméthoxyglaucarubol (50), l'isotétraméthoxyglaucarubol (52) possède 4 OCH_3 et un OH fortement lié : le spectre de R.M.N. montre un effet 4 pics de OCH_3 et un singulet à 489 cps attribuable au proton de l'hydroxyle ; le spectre I.R. mesuré à grande dilution dans CCl_4 révèle une faible bande à 3 470 cm^{-1} attribuable à la vibration de l'OH libre et une forte bande à 3 265 cm^{-1} provenant de celle de l'OH lié.

L'isotétraméthoxyglaucarubol ne présente pas d'effet Cotton au-dessus de 290 mμ ce qui indique l'absence de cétone en 11. La présence d'un hémiacétal en cette position ressort de l'acétylation qui conduit au *monoacétate* (56) $C_{26}H_{38}O_9$, F = 194-197° ; le spectre I.R. de ce composé, dépourvu de bandes OH, présente 3 bandes CO à 1 740 cm^{-1} (δ-lactone), 1 735 cm^{-1} (ester) et 1 720 cm^{-1} (cétone). La présence dans le dérivé acétylé d'un carbonyle en 11 a été confirmée par la courbe de dichroïsme circulaire qui révèle un effet Cotton négatif ($\Delta\epsilon_{315}$ = — 1,07). Par conséquent, au cours de l'acétylation de l'isotétraméthoxyglaucarubol (52), l'hémiacétal en 11 s'est transformé en carbonyle, le groupement acétyle se fixant sur l'alcool primaire.

3) PENTAMETHOXYGLAUCARUBOL (51) :

Le pentaméthoxyglaucarubol est une substance complètement méthylée : en effet, son spectre I.R. ne présente pas de bande OH et son spectre de R.M.N. révèle les pics de 5 groupements OCH_3

La présence d'un carbonyle en 11 ressort de l'examen de spectre I.R. qui montre en plus de la bande à 1 740 cm^{-1} provenant du CO lactonique, une bande à 1 725 cm^{-1} attribuable à la fonction cétone et de celui du dichrogramme qui présente un effet Cotton négatif à 315 mμ ($\Delta\epsilon_{315}$ = — 1,227).

En résumé, l'étude de la méthylation du glaucarubol montre qu'on obtient surtout au cours de cette réaction des substances tétraméthoxylées (50) et (52) possédant une fonction hémiacétal ou acétal en position 11 ; on isole seulement en très faible quantité le pentaméthoxyglaucarubol (51) qui possède un carbonyle en 11.

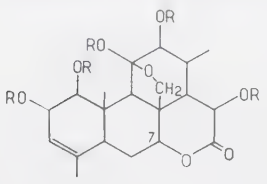
Il est à remarquer qu'on n'isole pas, au cours de cette réaction, de substances ayant des groupements méthoxyles simultanément en 1 et 11. L'encombrement stérique de ces positions est tel qu'il n'y a de place que pour un seul méthoxyle, soit en 1, soit en 11. Nous verrons plus loin que cet encombrement implique la configuration β de l'OH en 1.

Le glaucarubol se comporte donc différemment suivant qu'on le méthyle ou qu'on l'acétyle. Ceci peut s'expliquer de la manière suivante : il doit exister en solution un équilibre entre la forme hémiacétalique et la forme cétonique, la première étant nettement prédominante. Au cours de l'acétylation, l'alcool primaire de la forme cétonique s'acétyle plus vite que l'hydroxyle tertiaire de l'hémiacétal, ce qui déplace l'équilibre vers la forme cétonique. Au contraire, lors de la méthylation, l'OH de l'hémiacétal doit se méthyler plus vite que l'hydroxyle primaire, et l'équilibre reste en faveur de la forme hémiacétalique.

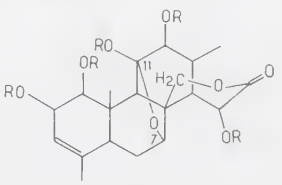
IV - POSITION DU CYCLE LACTONIQUE

Nous avons supposé jusqu'à présent que la lactone se refermait sur le carbone C_7. L'examen des spectres de R.M.N. des dérivés méthoxylés du glaucarubol va nous permettre de justifier cette hypothèse.

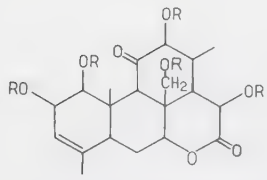
Deux types de formules sont possibles suivant que la lactone se forme avec l'hydroxyle en 7 ou avec l'alcool primaire. Suivant la nature de leur substituant en 11, acétal ou cétone, les dérivés du glaucarubol sont donc représentés dans le premier cas par les formules (56) et (57), ou bien dans le deuxième cas par les formules (58) et (59).



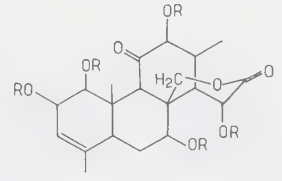
56



58



57

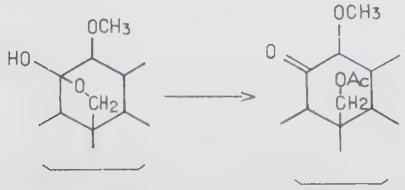


59

Si l'isotétraméthoxyglaucarubol avait une formule du type (58), celle de son acétate serait (59). On devrait alors observer le triplet du proton H_7 environ 60 cps plus bas dans le spectre de ce dernier (7, 64). Or le proton H_7 résonne dans les deux spectres à des valeurs du champ très voisines (266 cps et 278 cps), ce qui rend peu probables les formule (58) et (59) envisagées plus haut

D'autre part, le doublet centré à 236 cps dans le spectre de l'isotétraméthoxyglaucarubol doit être attribué à l'un des protons du groupement $-O-CH_2-$, le doublet de l'autre proton étant superposé aux pics de OCH_3, vers 220 cps. La constante de couplage J_{AB}, entre ces deux protons, est de 9 cps.

Dans le spectre du dérivé acétylé, ces deux protons donnent les deux doublets du système AB à 233 et 277 cps, c'est-à-dire à des valeurs du champ magnétique beaucoup plus basses que dans le produit non acétylé. La constante de couplage J_{AB} est, elle aussi, modifiée : dans ce composé, elle est égale à 13 cps. Ces variations impliquent la transformation :



En conclusion, l'isotétraméthoxyglaucarubol et son acétate doivent être représentés respectivement par les formules (52) et (55).

La comparaison des spectres de R.M.N. du pentaacétate de glaucarubol (47) et du pentaméthoxyglaucarubol (51) fait apparaître des variations identiques du déplacement chimique des protons du groupement $-CH_2-O-$, tandis que la fréquence de résonance du proton H_7 reste pratiquement la même dans les deux spectres. Ces faits confirment la formule (34) pour le glaucarubol.

V - POSITION DE L'ESTER METHYL-2 HYDROXY-2 BUTYRIQUE DANS LA GLAUCARUBINE.

Pour élucider complètement la structure de la glaucarubine, il reste encore à déterminer quelle fonction alcool du glaucarubol estérifie l'acide méthyl-2 hydroxy-2 butyrique dans la glaucarubine.

La glaucarubine consomme, comme le glaucarubol, deux moles d'acide periodique, ce qui exclut la position de l'ester en 1, 2 ou 12.

C'est l'étude des dérivés méthoxylés de la glaucarubine qui a permis de montrer que l'acide est estérifié par l'alcool en C_{15}.

METHYLATION DE LA GLAUCARUBINE :

La méthylation de la glaucarubine selon Kuhn, Trischmann et Löw (55) conduit à un mélange complexe dont on isole par chromatographie 3 produits purs que nous appelons par ordre d'élution *méthoxyglaucarubines A, B et C.* La plupart des expériences ont été effectuées sur la méthoxyglaucarubine C, qui seule a été amenée à cristalliser.

Méthoxyglaucarubine C (60) : $C_{29}H_{44}O_{10}$, F = 202-205°. Ce composé possède 4 OCH_3 et un OH secondaire et a un comportement analogue à plusieurs égards au tétraméthoxyglaucarubol (50) : leurs spectres de R.M.N. (fig. 14 et 15) présentent, en effet, des pics de résonance identiques pour plusieurs protons, en particulier le doublet de l'OH secondaire, le triplet du proton H_7, le multiplet du proton H_3 et les signaux des méthyles angulaire et vinylique.

D'autre part, la méthoxyglaucarubine C ne présente aucun effet Cotton et elle est récupérée inchangée après des essais d'acétylation : par analogie avec le tétraméthoxyglaucarubol, on est conduit à placer l'OH secondaire en C_1.

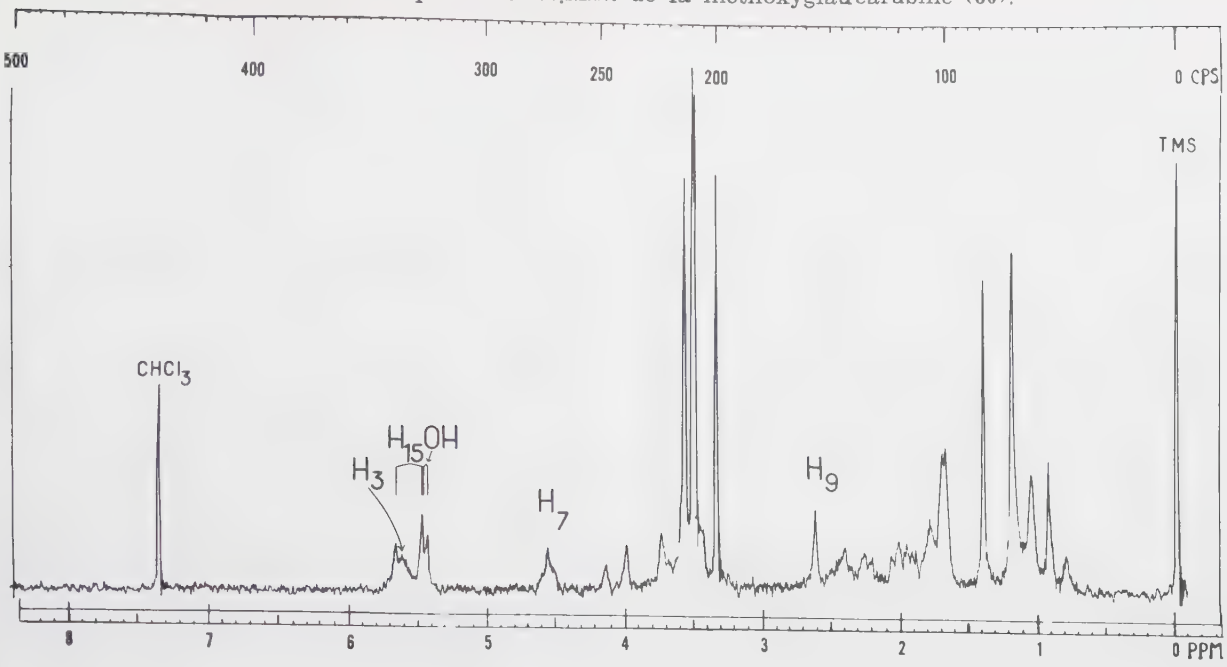
1) TRAITEMENT ACIDE DE LA METHOXY-BLAUBUCARINE C :

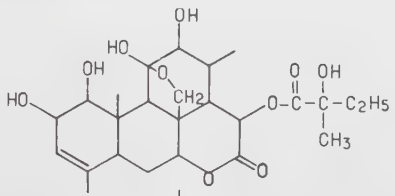
Sous l'action d'acides dilués, elle conduit à des produits de transposition intéressant le cycle A, analogues à ceux préparés à partir du tétraméthoxyglaucarubol. On isole ainsi : le *composé* (61) $C_{28}H_{38}O_8$, F = 172-175° et la *cétone* α,β *-insaturée* (62) $C_{28}H_{40}O_9$, F = 197-200°. Les données spectrales indiquent la présence d'un noyau benzénique dans le premier et celle d'un carbonyle conjugué dans le second. Leur spectre de R.M.N. montre qu'ils ne diffèrent respectivement du triméthoxyglaucanol (32) et de la cétone α,β -insaturée (53) que par la nature des substituants en C_{15}: le doublet du proton H_{15} apparaît à champ nettement plus fort dans les deux derniers que dans les composés (61) et (62) qui possèdent le groupement ester, ce qui est une bonne indication de la présence du groupement méthyl-2 méthoxy-2 butyrique en position 15.

2) SAPONIFICATION DE LA METHOXYGLAUCARUBINE C :

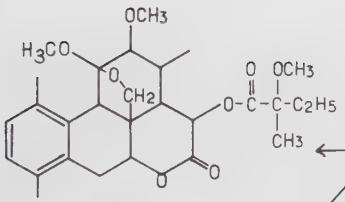
L'hydrolyse alcaline de la méthoxyglaucarubine

FIG. 15 : Spectre de R.M.N. de la méthoxyglaucarubine (60).

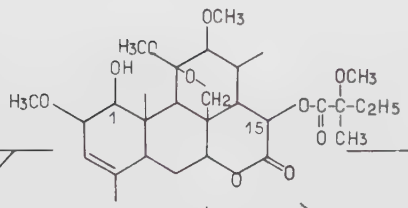




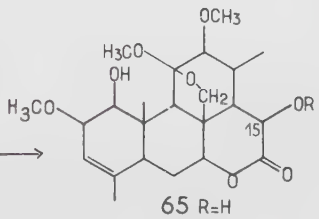
33



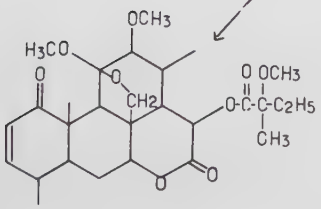
61



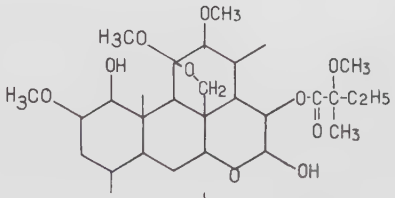
60



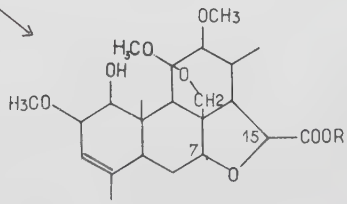
65 R=H
66 R=Ac



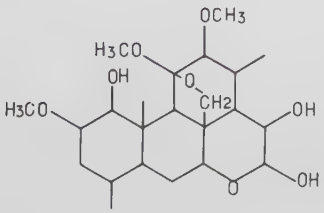
62



67



63 R=H
64 R=CH3



68

C fournit, en plus de l'acide méthoxy-2 méthyl-2 butyrique $C_6H_{12}O_3$, un mélange de deux composés cristallisés.

a) L'*acide* (**63**) $C_{23}H_{34}O_8$, F = 185-189° est prépondérant dans le mélange et fournit par méthylation par le diazométhane l'*ester* (**64**), $C_{24}H_{36}O_8$, F = 208-210°. Ce dernier composé ne possède pas d'effet Cotton et son spectre de R.M.N. montre 4 pics de OCH_3 et le signal de l'OH secondaire à 353 cps. Les protons H_{15} et H_7 résonnent respectivement à 261 cps et à 246 cps, c'est-à-dire à des champs plus élevés que dans la méthoxyglaucarubine C.

Ces déplacements diamagnétiques s'expliquent pour le premier par la saponification du groupement acyle fixé en 15, pour le second, par la formation d'un éther cyclique.

L'acide (**63**) est probablement formé par ouverture de la lactone suivie de l'attaque nucléophile du carbone C_{15} par l'oxygène de l'hydroxyle en 7 avec élimination du groupement ester.

b) le deuxième composé isolé avec un rendement de 10 à 15 % est neutre. Il s'agit du *triméthoxyglaucarubol* (**65**) $C_{23}H_{34}O_8$, F = 255-260°. Son acétylation donne le *monoacétate* (**66**) $C_{25}H_{36}O_9$, F = 187-192°, dont le spectre de R.M.N. montre la présence de l'hydroxyle secondaire en C_1.

En comparant les spectres de R.M.N. du triméthoxyglaucarubol (**65**), de son acétate (**66**) et de la méthoxyglaucarubine (**60**), on constate que le proton H_{15} résonne 60 cps plus haut dans le premier que dans les deux derniers ; ceci est en accord avec la présence du groupement ester en C_{15} dans les composés (**60**) et (**66**) (7, 64).

3) HYDROGENATION CATALYTIQUE DE LA MÉTHOXYGLAUCARUBINE C :

L'étude des dérivés hydrogénés de la méthoxyglaucarubine C et de leurs produits de saponification va apporter une preuve supplémentaire à la position en C_{15} de l'ester butyrique.

L'hydrogénation catalytique (PtO_2) de la méthoxyglaucarubine C sous pression et à chaud fournit la *tétrahydrométhoxyglaucarubine* (**67**) $C_{29}H_{48}O_{10}$, F = 235°, dans laquelle la double liaison et la fonction lactone ont été hydrogénées. La saponification de cette substance conduit au *composé* (**68**) $C_{23}H_{38}O_8$, F = 225-230°. Le dosage periodique comparatif effectué sur la tétrahydrométhoxyglaucarubine C (**67**) et sur son produit de saponification (**68**) montre que seul ce dernier consomme une mole de réactif. Ceci prouve que *c'est l'OH en 15 qui estérifie l'acide hydroxy-2 méthyl-2 butyrique dans la glaucarubine.*

Les structures des *méthoxyglaucarubines A et B* n'ont pas été complètement élucidées : toutefois il semble que la méthoxyglaucarubine A soit un composé complètement méthoxylé possédant un carbonyle en 11. Il aurait donc une structure comparable à celle du pentaméthoxyglaucarubol. Son produit de saponification présente une bande OH à 3 350 cm^{-1} et deux bandes CO à 1 740 cm^{-1} et 1 720 cm^{-1}.

CHAPITRE IV

STEREOCHIMIE DU GLAUCANOL

Le glaucanol possède au total sept centres asymétriques. La stéréochimie de plusieurs de ces centres a pu être déterminée grâce à l'étude approfondie des isomères du glaucanol, les *isoglaucanols*.

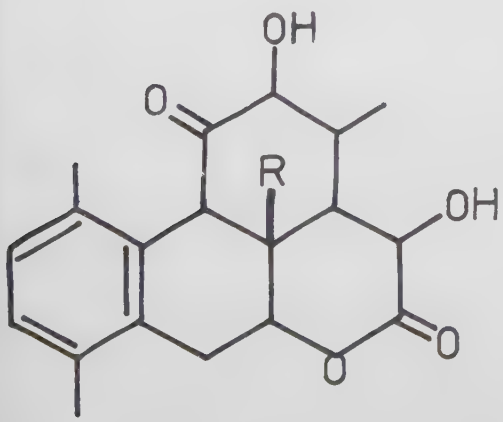
I - ISOMERISATION DU GLAUCANOL

Le glaucanol s'isomérise facilement en milieu alcalin ; nous avons isolé quatre isomères cristallisés que nous avons appelés les isoglaucanols A, B, C et D.

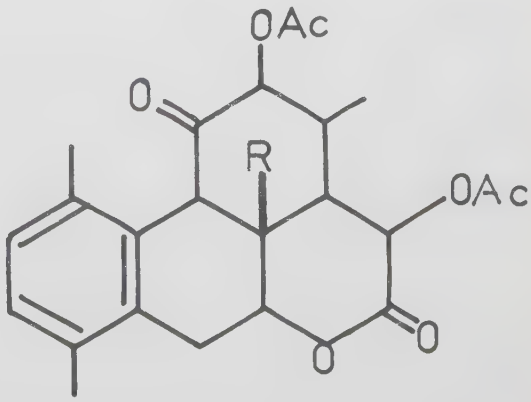
A - ISOGLAUCANOL C (69) F = 215-220°. Il se forme en chauffant à l'ébullition une solution de glaucanol dans la pyridine pendant une heure ; on l'isole en bon rendement après évaporation du solvant, sans acidification de la solution. Par acétylation douce, il donne un *triacétate* (**70**) $C_{26}H_{30}O_9$, F = 244-248° dépourvu d'hydroxyle. Dans des conditions plus énergiques, il conduit à un *tétraacétate* qui est identique au tétraacétate de glaucanol (**21**). Ce résultat montre que l'isoglaucanol C ne diffère que par la configuration du centre asymétrique en C_9 et qu'il doit par conséquent être représenté par la même formule plane que le glaucanol.

L'épimérisation du centre C_9 a été confirmée en effectuant l'isomérisation du glaucanol avec de la pyridine contenant une faible quantite d'eau lourde. On obtient ainsi l'isoglaucanol C deutéré en C_9, comme l'indique la disparition du singulet du proton H_9 à 230 cps dans le spectre de R.M.N. de son triacétate.

Dans l'isoglaucanol C, la cétone en 11 ne forme pas d'hémiacétal : en effet son spectre I.R., mesuré dans le nujol, présente deux bandes CO à 1 750 cm^{-1} (ò-lactone) et 1 720 cm^{-1} (cétone) et sa courbe de dichroïsme circulaire révèle un très fort effet Cotton à 300 mμ ($\Delta\epsilon_{300} = +2{,}72$).



69 R = CH_2OH



70 R = CH_2OAc

B - ISOGLAUCANOLS A ET D

En traitant le glaucanol par la soude N à chaud pendant 30 minutes, on obtient, après acidification un mélange de produits que l'on sépare par chromatographie. De ce mélange, on n'isole ni le glaucanol, ni l'isoglaucanol C, mais deux autres isomères du glaucanol : l'*isoglaucanol A* F = 215-220° et l'*isoglaucanol D* F = 230-235°. Le mélange contient environ 80 % du premier composé et 20 % du second.

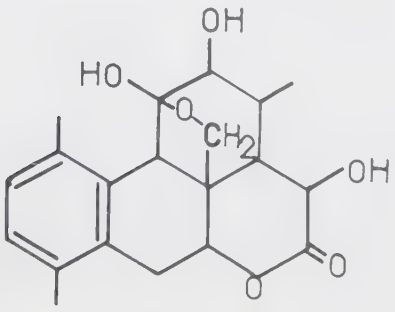
Nous avons effectué la même réaction avec l'isoglaucanol A pur et avec l'isoglaucanol D pur. La chromatographie sur couche mince des produits de réaction a montré qu'on obtenait dans les deux cas le même mélange d'isomères qu'à partir du glaucanol. Ce résultat montre qu'en milieu alcalin, il y a un équilibre entre les ions carboxylates de l'isoglaucanol D et de l'isoglaucanol A, ce dernier étant légèrement plus stable que l'autre.

1) STRUCTURE DE L'ISOGLAUCANOL A :

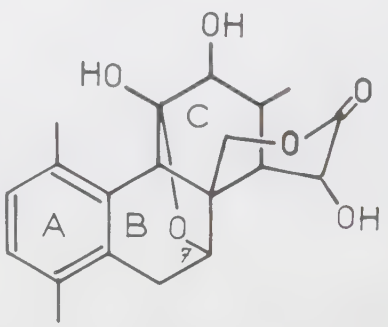
Il possède la fonction hémiacétal en C_{11} comme le montre l'absence d'effet Cotton notable dans sa courbe de dichroïsme circulaire.

Par acétylation, il conduit à un *diacétate* $C_{24}H_{28}O_8$, F = 200-222° dont le spectre I.R. possède une bande OH. L'hydroxyle présent dans ce dérivé n'est acétylé que dans des conditions plus énergiques (anhydride acétique-acétate de sodium à chaud) et on obtient alors un *triacétate* $C_{26}H_{30}O_9$, F = 244-246°. Ces deux dérivés acétylés ne présentent pas d'effet Cotton et de ce fait n'ont pas de carbonyle en 11.

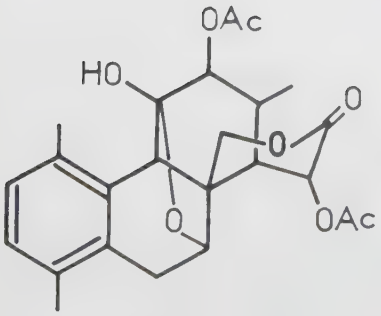
On peut envisager pour l'isoglaucanol A deux formules possibles en accord avec ces premiers résultats : dans l'une (**71**), la cétone forme un hémiacetal avec l'alcool primaire, dans l'autre (**72**), elle le forme avec l'hydroxyle en C_7. Les résultats suivants montrent que l'isoglaucanol A a en fait la formule (**72**) et ses deux acétates, les formules (**73**) et (**74**).



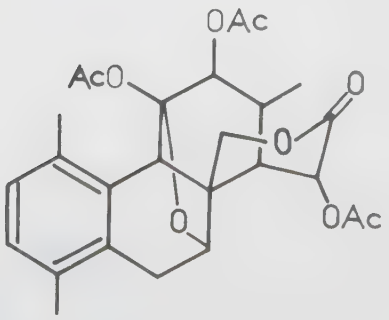
71



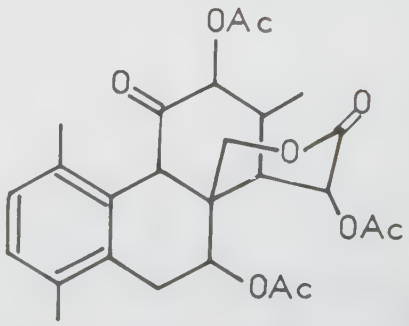
72



73



74



75

Une première indication a été fournie par les spectres de R.M.N. de ces deux dérivés acétylés : dans ceux-ci, la constante de couplage J_{AB} entre les protons du groupement -O-CH_2- est de 12 cps, ce qui suggère que ce groupement est engagé dans le cycle lactonique plutôt que dans la fonction hémiacétal. Nous avons vu en effet, dans les chapitres II et III, que dans ce dernier cas, la constante de couplage J_{AB} est beaucoup plus petite (J_{AB} = 8-9 cps).

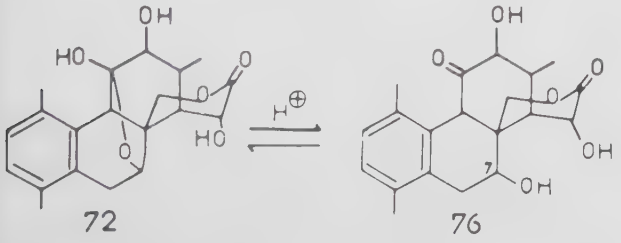
D'autre part, en acétylant l'isoglaucanol A par l'anhydride acétique en présence d'acide perchlorique, on obtient une substance acétylée non cristallisée, différente des acétates (**73**) et (**74**). Son spectre I.R. ne présente pas de bande OH et son spectre de R.M.N. révèle les signaux de trois groupements acétyles. Il s'agit donc d'un *triacétate* auquel nous attribuons la formule (**75**).

La courbe de dichroïsme circulaire de ce composé présente un net effet Cotton à 300 mμ ($\Delta\epsilon$ = 0,23), en accord avec la présence d'un cétone en C_{11}. D'autre part, si l'on compare les spectres de R.M.N. du diacétate (**73**) et du triacétate (**75**), on constate que le proton H_7 résonne 59 cps plus bas dans le second que dans le premier (7,64).

Par contre, on trouve le quadruplet du groupement -O-CH_2- à des positions très voisines dans les deux spectres. Ces résultats indiquent que dans le triacétate (**75**), le troisième groupement acétate est fixé en C_7.

La formule (**75**) attribuée au triacétate implique la formule (**72**) pour l'isoglaucanol A.

La formation du triacétate (**75**) peut s'expliquer de la manière suivante : on peut imaginer que sous l'action du milieu acide, l'hémiacétal s'ouvre, libérant le carbonyle et l'hydroxyle en C_7. La forme cétonique de l'isoglaucanol A (**76**) serait ensuite acétylée pour donner le triacétate (**75**).



72 76

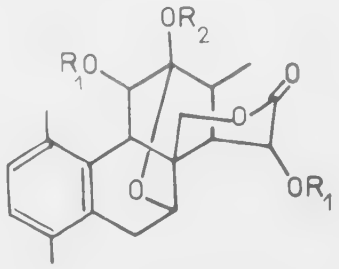
2) ISOGLAUCANOL D :

Sa structure n'a pu être établie de manière certaine ; les résultats obtenus suggèrent la formule (**77**) pour ce composé. Comme l'isoglaucanol A (**72**), il ne présente pas d'effet Cotton au-dessus de 290 mμ et ne possède donc pas de carbonyle. Par acétylation, il conduit à un *triacétate* $C_{26}H_{30}O_9$, F = 246-250°, qui ne présente pas non plus d'effet Cotton et auquel nous attribuons la formule (**78**). Le spectre de R.M.N. de ce composé est en accord avec la formule proposée.

L'isoglaucanol D (**77**) serait formé par transposition cétolique (voir schéma 2 page 34) suivie de l'hémiacétalisation du carbonyle en C_{12} avec l'hydroxyle en C_7.

77 R_1 = H R_2 = H

78 R_1 = R_2 = Ac



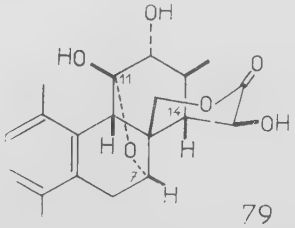
3) STEREOCHIMIE DE L'ISOGLAUCANOL A :

La formation de l'hémiacétal entre l'hydroxyle en 7 et la cétone en 11 implique une stéréochimie bien définie de certains centres asymétriques de l'isoglaucanol A. Tout d'abord, elle n'est possible que si la jonction des cycles B et C est *cis* (fig. **79** et **80**).

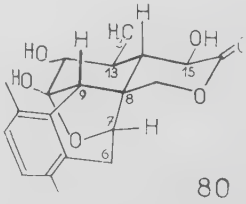
Pour la clarté de l'exposé, nous supposerons que l'hydrogène H_9 et le groupement -CH_2-O- en C_8 ont la configuration β. Nous verrons plus loin que la configuration absolue de la glaucarubine est effectivement celle où le groupement -O-CH_2- est β .

La présence d'un pont oxygéné entre C_7 et C_{11} détermine aussi la stéréochimie des substituants en ces positions : en 7, la liaison C_7-O- doit être axiale et par conséquent l'hydrogène H_7 *équatorial*. Ceci est confirmé par le spectre de R.M.N. des dérivés acétylés de l'isoglaucanol A : H_7 donne dans ces spectres un triplet et les protons H_6 un multiplet complexe qui indiquent qu'ils sont inéquivalents. Il s'ensuit (voir p.) que H_7 est couplé symétriquement avec les deux protons H_6 (J = 2,5 cps) et qu'il est bien équatorial sur le cycle B. *Le proton H_7 a donc la configuration β.*

En 11, la liaison C_{11}-O (C_7) doit être, elle aussi, axiale α et l'OH équatorial β ; le proton H , qui est β, est donc axial sur le cycle C et le groupement -CH_2-O- équatorial sur ce même cycle.



79



80

La configuration des centres C_{12} et C_{13} est déduite de la constante de couplage $J_{12,13}$ dans les acétates (**73**), (**74**) et (**75**) : la valeur observée est de 9 cps, ce qui indique que les deux protons H_{12} et H_{13} sont axiaux. Par conséquent, *l'OH en 12 est équatorial α et le méthyle en 13 équatorial β.*

La configuration du centre C_{14} n'a pu être déterminée directement dans l'isoglaucanol A. Nous verrons qu'elle est la même dans tous les dérivés de la glaucarubine et nous montrerons que l'hydrogène H_{14} a la configuration β. Dans l'isoglaucanol A, il est donc axial sur le cycle C et sur le cycle lactonique.

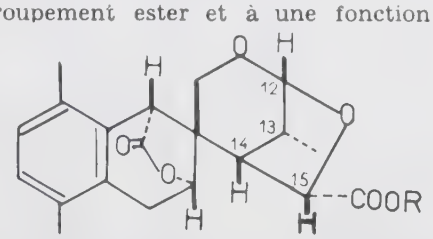
Enfin la stéréochimie du centre C_{15} est déduite de la forte constante de couplage entre les protons H_{14} et H_{15} (9 cps) ; ceux-ci sont donc axiaux sur le cycle lactonique. Par conséquent, *l'hydroxyle en C_{15} est équatorial et a la configuration β*.

La stéréochimie (**79**) que nous proposons pour l'isoglaucanol A est confirmée dans une certaine mesure par l'obtention de l'*acide isoglaucanolique* (**81**).

Les isoglaucanols A et C ont un comportement différent du glaucanol à l'oxydation par l'acide periodique. Dans les conditions du dosage selon Fleury (54), ils consomment une mole de réactif, alors que le glaucanol n'est pas oxydé.

L'oxydation par l'acide periodique concentré de ces deux isomères du glaucanol conduit à une même substance cristallisée acide que nous avons appelé l'*acide isoglaucanolique* (**81**) $C_{20}H_{22}O_6$, F = 287-292°. Ce composé, méthylé par le méthanol chlorhydrique ou le diazométhane, fournit l'*isoglaucanolate de méthyle* (**82**) $C_{21}H_{24}O_6$, F = 255-257°, qui redonne l'acide (**81**) par saponification par la soude. La structure de l'acide isoglaucanolique découle des faits suivants ; le spectre I.R. de l'isoglaucanolate de méthyle, dépourvu de bande OH, présente deux bandes CO à 1 747 cm^{-1} et à 1 783 cm^{-1} attribuables respectivement à un groupement ester et à une fonction γ -lactone.

81 R=H
82 R=CH_3
83 R=Ac



Son spectre de R.M.N. (figure 16) ne présente pas de signal attribuable à un proton aldéhydique ; l'absence de groupement aldéhyde et hydroxyle montre que l'aldéhyde créé en C_{12} doit former un acétal avec deux hydroxyles de la molécule. Le déplacement chimique élevé du proton H_7 (multiplet à 304 cps) indique que l'on a la séquence —C_7H—O—CO— ; par conséquent la γ -lactone présente dans l'isoglaucanolate de méthyle, se referme sur le carbone C_7, ce qui libère le carbonyle en C_{16}. Par conséquent, l'acétal est formé avec l'alcool primaire et l'OH en 15.

L'acide isoglaucanolique fournit après traitement par l'anhydride acétique un produit neutre qui s'avère être l'*anhydride mixte* (**83**) $C_{22}H_{24}O_7$, F = 270-275° ; son spectre de R.M.N. presente un pic à 137 cps dû au groupement acétyle et son spectre I.R. présente, en plus de la bande à 1 781 cm^{-1} (γ lactone), des bandes à 1 757 et 1 827 cm^{-1} (anhydride).

L'examen comparatif des spectres de R.M.N. de l'ester méthylique (**82**) et de l'anhydride (**83**) montre que seul le déplacement chimique du proton H_{15} a subi une variation : celui-ci résonne à 277,5 cps dans l'ester et à 285 cps dans l'anhydride (**83**), ce qui confirme que le carboxyle libre est bien en C_{16} dans l'acide isoglaucanolique.

La fermeture de la lactone sur l'hydroxyle en C_7 dans l'acide isoglaucanolique implique que la jonction des cycles B et C soit cis dans l'isoglaucanol A et que l'OH en C_7 soit axial (α) sur le cycle B. Ceci confirme la stéréochimie des centres C_7, C_8 et C_9 de l'isoglaucanol A. De plus, l'examen du spectre de R.M.N. de l'isoglaucanolate de méthyle (figure 16) révèle que les protons H_{12}, H_{14} et H_{15} résonnent en donnant des singulets, ce qui implique des constantes $J_{12,13}$, $J_{13,14}$, $J_{14,15}$ très faibles ; l'examen des modèles moléculaires révèlent que les angles dièdres (C_{12}-H, C_{13}-H), (C_{13}-H, C_{14}-H), (C_{14}-H, C_{15}-H) sont effectivement voisins de 90°, à condition toutefois de supposer que, dans le cas de l'isoglaucanol A, le centre C_{13} s'est épimérisé au cours de la réaction. Cette hypothèse apparaît justifiée puisque ce centre se trouve en α du groupement aldéhyde créé au cours de la réaction.

II - CONFIGURATION DES CENTRE C_9, C_{12} ET C_{13} DU GLAUCANOL

Pour connaître la stéréochimie du glaucanol, il reste à savoir quels sont les centres qui ont pu s'épimériser au cours de l'isomérisation du glaucanol en isoglaucanol A, puis à déterminer leur configuration dans le glaucanol.

Pour cela, nous avons préparé l'isoglaucanol A en traitant le glaucanol par LiOD ; on obtient l'isoglaucanol A deutéré que l'on acétyle ensuite en diacétate (**73**). Le spectre de masse de ce composé montre un pic moléculaire à 447 au lieu de 444 pour le diacétate de l'isoglaucanol A non deu-

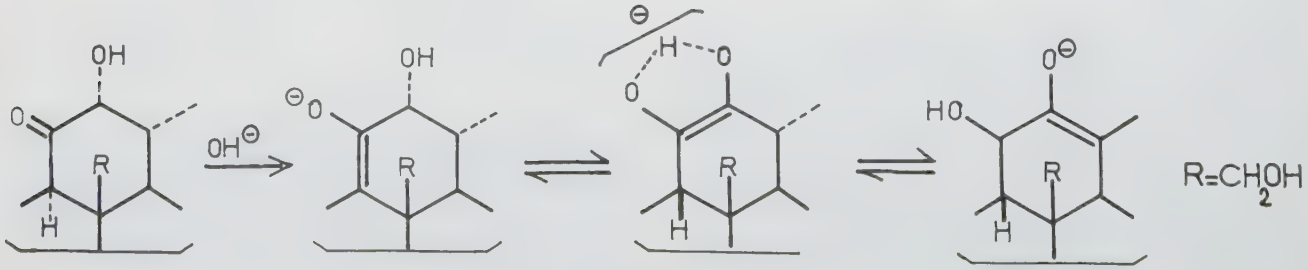


schéma 2

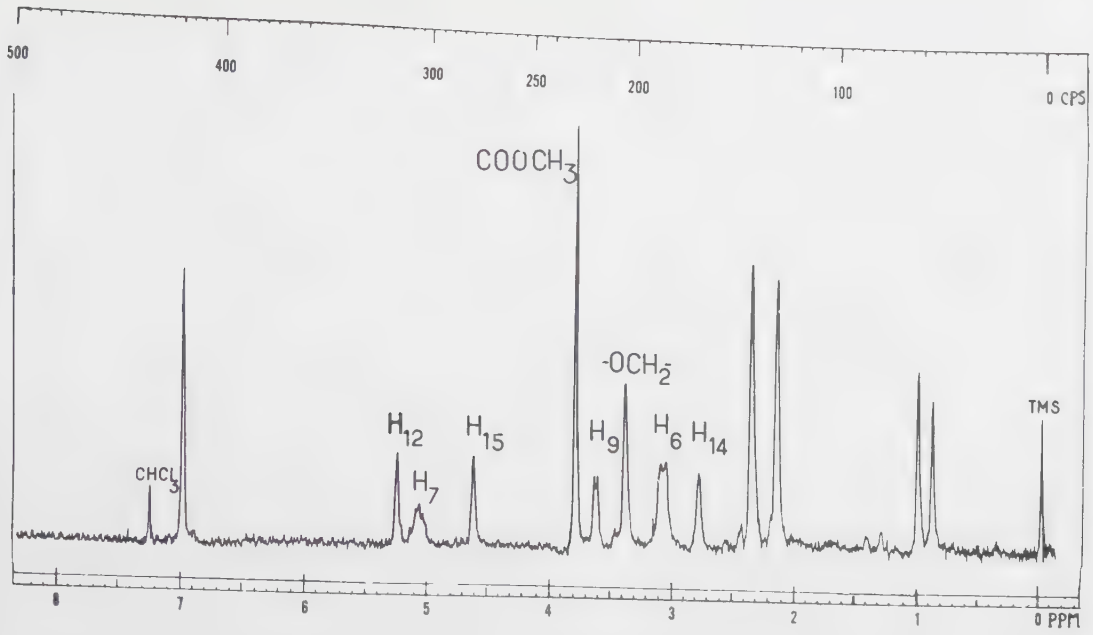


FIG. 16 : Spectre de R.M.N. de l'isoglaucanolate de méthyle (82)

: Spectre de R.M.N. du diacétate d'isoglaucanol A (73) trideutéré (en haut) et non deutéré (en bas)

téré ; il y a donc eu incorporation de 3 deutérium. La comparaison des spectres de R.M.N. des deux diacétates deutéré et non deutéré (fig. 17) permet d'affirmer que les atomes de deutérium ont été incorporés en 9, 12 et 13. En effet, dans le spectre du composé non deutéré, le proton H_9 et le proton H_{12} donnent respectivement un singulet à 178 cps et un doublet à 299 cps (J = 9 cps) qui n'apparaissent plus dans le spectre du composé trideutéré. En outre, le doublet du méthyle secondaire à 68 cps devient un singulet dans ce spectre, ce qui montre qu'un deutérium remplace l'hydrogène H_{13}.

L'incorporation de deutérium en C_{13} implique qu'il y a eu, en milieu alcalin, une transposition du groupement α -cétol, suivie de la formation de l'énolate C_{12}-C_{13} et enfin retour au groupement α -cétol initial selon le schéma 2.

Ce résultat permet d'affirmer qu'au cours de l'isomérisation du glaucanol en isoglaucanol A, les centres C_9, C_{12} et C_{13} sont épimérisables. Le glaucanol a donc la même stéréochimie que l'isoglaucanol A aux centres C_7, C_8, C_{14} et C_{15}.

Le spectre de R.M.N. du triacétate de glaucanol (fig. 11) confirme d'ailleurs la configuration proposée pour les centres C_7 et C_{15}. Dans ce spectre, le proton H_7 apparaît comme un triplet symétrique (J = 3,5 cps) en accord avec la conformation équatoriale de ce proton sur le cycle B. D'autre part, on retrouve dans ce spectre la constante de couplage $J_{14,15}$ élevée (8,5 cps) déjà observée dans les acétates d'isoglaucanol A et qui confirme la conformation diaxiale des deux protons H_{14} et H_{15} sur le cycle lactonique et, par conséquent, celle équatoriale de l'OH en 15.

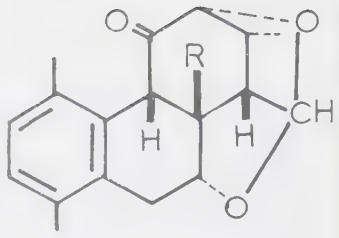
CONFIGURATION DU CENTRE C_9 :

La nature de la jonction des cycles B et C se trouve établie de la manière suivante : l'isoglaucanol C et l'isoglaucanol A donnent, comme nous l'avons vu, le même produit d'oxydation periodique, l'acide isoglaucanolique (**81**). Ce résultat prouve que les deux isoglaucanols A et C ont la même configuration du centre C_9, c'est-à-dire qu'ils ont tous deux la jonction des cycles B et C cis. Le *glaucanol*, qui est épimère de l'isoglaucanol C au centre C_9, *a par conséquent la jonction de ces cycles trans*.

Une épimérisation du centre C_9 au cours de la réaction semble peu probable (*).

D'ailleurs, nous montrerons plus loin que le glaucarubol a la jonction des cycles B et C trans. En préparant le glaucanol par traitement du glaucarubol par DCl, on n'observe aucune incorporation de deutérium. Le centre C_9 qui aurait pu s'épimériser au cours de cette réaction a donc une configuration identique dans le glaucarubol et dans le glaucanol, c'est-à-dire 9αH.

28 R = CH_2OH



CONFIGURATION DU CENTRE C_{12} :

La stéréochimie du centre C_{12} est directement déduite de la structure de l'acétal nor-glaucanolique (**28**). Dans ce composé, obtenu par le traitement acide de l'aldéhyde formiate (**26**), le groupement formyle est hydrolysé et l'aldéhyde initialement présent forme un acétal avec les hydroxyles en 7 et en 12. Cette acétalisation impose aux substituants en C_7, C_{12} et C_{14} d'être situés d'un même côté de la molécule. Or on sait que la liaison C_7-O-a la configuration α . Par conséquent, les substituants en C_{12} et C_{14} sont eux aussi α dans l'acétal nor-glaucanolique. Pour pouvoir conclure qu'ils avaient même configuration dans le glaucanol, il fallait vérifier qu'il n'y avait pas eu épimérisation des centres C_{12} et C_{14} au cours de la préparation de l'acétal nor-glaucanolique. Pour cela, nous avons traité le diacétate de formiate-aldéhyde (**27**) par DCl. Le spectre de R.M.N. de l'acétal nor-glaucanolique obtenu présente deux modifications par rapport au spectre de l'acétal non deutéré : le pic du proton H_9 a disparu et le doublet du proton H_{15} est devenu un singulet. Par contre, le signal du proton H_{12} est toujours présent. Ces résultats montrent qu'il y a eu incorporation de deutérium en C_9 et C_{14} et que ces centres seuls sont épimérisables au cours de la réaction.

Par conséquent, *l'OH en 12 a la configuration* α *dans le glaucanol.*

CONFIGURATION DU CENTRE C_{13} :

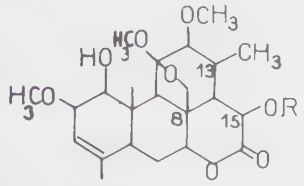
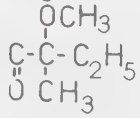
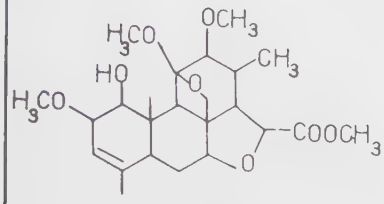
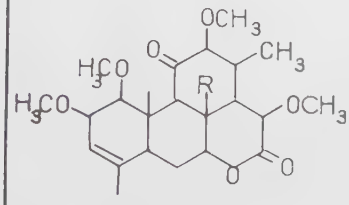
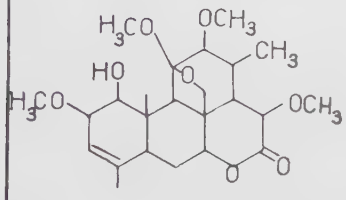
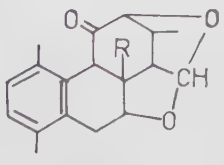
Le choix entre les deux orientations possibles du méthyle secondaire en 13 a pu être fait en examinant comment les groupements fonctionnels au voisinage de cette position modifiaient le déplacement chimique du méthyle (**).

Un examen des modèles moléculaires montre que si le méthyle a la configuration β, il est axial sur le cycle C. Il existe alors une forte interaction 1,3 diaxiale entre ce groupement et le substituant en C_8 et sa fréquence de résonance dépendra dans une large mesure de la nature du substituant en C_8. Par contre, elle dépendra peu de celle du groupement fonctionnel en C_{15} dont il est beaucoup plus éloigné dans l'espace.

* Le glaucanol réagit avec l'acide periodique concentré pour donner un acide, non cristallisé, appelé *l'acide glaucanolique*, qui est différent de l'acide isoglaucanolique. Si le centre C_9 était épimérisable au cours de la réaction, on devrait obtenir un produit d'oxydation unique à partir du glaucanol et de ses isomères, ce qui n'est pas le cas.

** L'obtention de l'acide isoglaucanolique (**81**) aussi bien à partir de l'isoglaucanol A que l'isoglaucanol C, ne permet pas de conclure que l'isoglaucanol C et par suite le glaucanol ont même configuration du centre C_{13} que l'isoglaucanol A. En effet, au cours de l'oxydation periodique, le centre C_{13} est susceptible de s'épimériser (voir page 34).

TABLEAU I

COMPOSES		δ_{CH_3} (cps)
	65 R=H	75
	66 R= Ac	66
	50 R= CH_3	69,5
	60 R= 	67
	64	57,5
	55 R = CH_2OAc	71,5
	51 R = CH_2OCH_3	70,5
	50	69,5
	28 R=CH_2OH	71
	29 R=CH_2OAc	71
	30 R=COOH	72

Si nous supposons que le méthyle secondaire a la configuration α , on voit sur le modèle qu'il se trouve beaucoup plus proche du substituant en 15 que de celui en 8 et son déplacement chimique doit varier avec la nature du groupement lié au centre C_{15}.

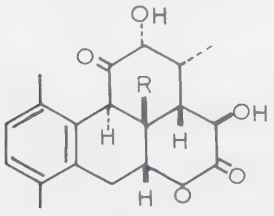
Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau I : parmi les composés étudiés, certains sont des dérivés du glaucarubol, mais cela ne diminue pas la validité du raisonnement, car nous verrons plus loin que le glaucanol et le glaucarubol ont la même stéréochimie de tous les centres qui leur sont communs.

Dans les cinq premiers dérivés, l'alcool primaire et la cétone en 11 forment un acétal et seul le groupement fonctionnel en position 15 change : on constate que le déplacement chimique du méthyle secondaire subit une variation de 17,5 cps (de 57,5 cps à 75 cps). Dans les trois dérivés suivants, le substituant en 15 est maintenu constant et c'est le groupement en 8 qui varie (CH_2OCH_3, CH_2OAc, CH_2-O-C_{11}). On n'observe pas de variations sensibles du déplacement du méthyle. De même, dans les trois derniers composés qui ne diffèrent entre eux que par la nature de la fonction en 8, le méthyle secondaire garde une position pratiquement inchangée (71-72 cps).

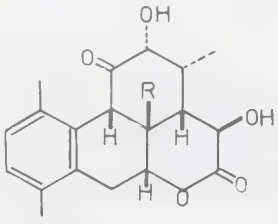
Les données de la R.M.N. montrent donc que le groupement méthyle secondaire est beaucoup plus proche dans l'espace du substituant en C_{15} que du substituant en C_8 *Il a donc la configuration α équatoriale.*

L'ensemble de ces résultats conduit à attribuer au glaucanol la stéréochimie indiquée en (84)

L'isoglaucanol C, qui diffère seulement du glaucanol par la configuration du centre C_9, *a donc la stéréochimie* (85).



84 R = CH_2OH

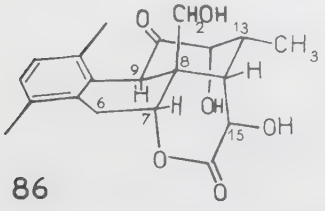


85 R = CH_2OH

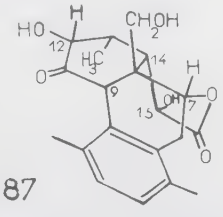
III - CONFORMATION DU GLAUCANOL ET DE QUELQUES DERIVES

A - GLAUCANOL ET ISOGLAUCANOL A :

Les formules stériques (84) et (79) que nous proposons pour le glaucanol et l'isoglaucanol A sont représentées par les structures conformationnelles (86) et (80). Dans ces structures, les cycles C et lactonique ont une conformation chaise et le cycle B une conformation demi-chaise.



86



87

L'examen des modèles moléculaires de ces structures révèle que la conformation chaise du cycle C n'est pas la même dans le glaucanol et dans l'isoglaucanol A : nous avons vu, en effet, que le groupement $-CH_2-O-$ était axial sur le cycle C dans le glaucanol et équatorial dans l'isoglaucanol A. Ce changement de conformation n'est pas due à une épimérisation du centre C_8 au cours de l'isomérisation du glaucanol, mais à un retournement du cycle C qui est rendu possible par la jonction cis des cycles B et C de l'isoglaucanol A. Cette modification conformationnelle rend équatoriaux les substituants de ce cycle primitivement axiaux et inversement. C'est ainsi que l'OH en C_{12} et le groupement -CHOH-COO- en C_{14} deviennent équatoriaux dans l'isoglaucanol A sans que la configuration de ces centres ait été modifiée. Le méthyle secondaire en 13 devrait alors devenir axial : or nous avons vu précédemment (p. 33) qu'il était équatorial. C'est donc qu'il y a eu épimérisation du centre C_{13} au cours de la réaction (voir page 36).

L'examen des modèles montre, d'autre part, que l'interaction stérique très forte existant dans le glaucanol entre le CH_3 en 1 et la cétone en 11, se trouve nettement diminuée dans l'isoglaucanol A, par suite du retournement du cycle C.

L'encombrement plus important du carbonyle du glaucanol explique que ce composé ne consomme pas de réactif au dosage periodique, à la différence de l'isoglaucanol A qui consomme une mole de réactif.

B - CONFORMATION DE L'ISOGLAUCANOL C :

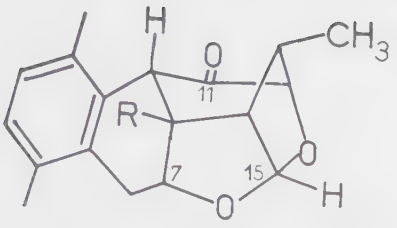
Nous avons vu précédemment que, dans l'isoglaucanol C (84), toutes les jonctions de cycles sont cis. L'examen des modèles moléculaires montre qu'il n'existe pas de conformation stable de cette molécule où tous les cycles soient chaises. La conformation (87) où le cycle C et le cycle lactonique ont une conformation croisée apparaît être celle qui rend le mieux compte de certaines différences de propriétés physiques et chimiques constatées entre l'isoglaucanol C et le glaucanol.

Le spectre de R.M.N. du triacétate d'isoglaucanol C apporte une preuve de la déformation des cycles C et lactonique : alors que la constante de couplage entre les protons H_{12} et H_{13} est de 3,5 cps dans le triacétate de glaucanol (22), elle est de 5,5 cps dans le triacétate d'isoglaucanol C (70). Si l'on suppose que l'angle dièdre (C_{12}-H, C_{13}-H) est de 60° environ dans le triacétate de glaucanol, l'application de la relation de Karplus (voir p. 8) indique que cet angle est d'environ 40° dans le triacétate d'isoglaucanol C (70). Cette valeur indique que le cycle C a une forme flexible croisée dans ce dernier composé.

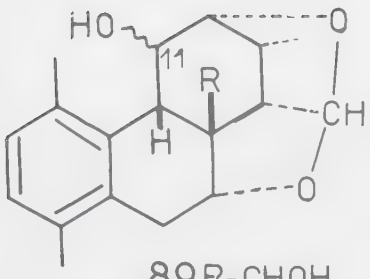
De même, la constante $J_{14,15}$ passe de 8,5 cps dans le triacétate de glaucanol à 5 cps dans le triacétate d'isoglaucanol C et cette variation importante traduit une variation de l'angle dièdre (C_{14}-H, C_{15}-H) : en admettant qu'il soit de 180° dans le glaucanol acétylé, il serait seulement de 140° environ dans l'isoglaucanol C acétylé. Cette dernière valeur est compatible avec une conformation croisée de la lactone.

Enfin, cette structure conformationnelle permet d'expliquer le très fort effet Cotton de l'isoglaucanol C : en effet, si l'on applique la règle de l'octant (65) à la conformation (87), on constate que les cycles A, B et lactonique viennent se placer dans l'octant supérieur (positif) et que seul le méthyle en C_{13}, qui se trouve dans l'octant supérieur droit, a une contribution négative.

L'isomérisation du glaucanol en isoglaucanol C montre que celui-ci est plus stable que le glaucanol, ce qui semble en contradiction avec l'existence de cycles déformés dans l'isoglaucanol C. Toutefois, il a été montré récemment (103) que, dans le cas des cyclohexanones, la forme flexible croisée devait avoir une énergie comparable à la forme chaise. D'autre part, la déformation du cycle C a pour effet d'éloigner la cétone en 11 du mé-



88 R= CH_2OH



89 R=CH_2OH

thyle en 1 et l'accroissement de stabilité consécutif à cet éloignement doit compenser l'augmentation d'énergie due à la déformation des cycles.

C - CONFORMATION DE L'ACETAL NOR-GLAUCANOLIQUE :

L'étude de la conformation de l'acétal nor-glaucanolique (**28**) présente un certain intérêt qui est dû à ses propriétés physiques et chimiques particulières qui le distinguent des autres dérivés du glaucanol.

Nous allons montrer que ces propriétés sont en faveur de la structure conformationnelle (**88**) où la jonction des cycles B et C est cis et où le cycle C adopte une conformation quasi-bateau.

L'examen des modèles moléculaires de cette structure révèle que la cétone en 11 est très éloignée du méthyle en position 1.

Or, les spectres de R.M.N. de l'acétal nor-glaucanolique et de ses dérivés montrent des déplacements chimiques identiques pour les deux CH_3 liés au noyau aromatique, ce qui montre que le méthyle en 1 ne se trouve pas à proximité de la zone d'influence de la cétone en 11 (**86-89**).

D'autre part, le faible encombrement de ce groupement explique son hydrogénation catalytique facile. L'acétal nor-glaucanolique, à la différence des autres dérivés du glaucanol, consomme une mole d'hydrogène et conduit au *diol* $C_{19}H_{24}O_4$, F = 183-186° (**89**), dont le spectre I.R. est dépourvu de bande CO.

Une dernière confirmation de la structure conformationnelle (**88**) envisagée pour l'acétal nor-glaucanolique est fournie par le spectre de R.M.N. de ce composé : dans la majorité des dérivés du glaucanol, le proton H_7 résonne en donnant un triplet symétrique avec une faible constante de couplage (J = 3 cps), en accord avec sa conformation équatoriale sur le cycle B. Dans le spectre de l'acétal nor-glaucanolique, ce proton apparaît bien comme un triplet, mais l'analyse du spectre ABX formé par les trois protons en 6 et 7 montre que $J_{6,7} = 7{,}9$ cps et $J_{6',7} = 7{,}2$ cps. Ces chiffres indiquent que H_7 n'est plus équatorial sur le cycle B et que les angles dièdres (C_7-H_7, C_6-$H_{6'}$) et (C_7-H_7, C_6-H_6) sont voisins de 20° et 140°, valeurs qui sont en accord avec celles mesurées sur le modèle moléculaire.

CHAPITRE V

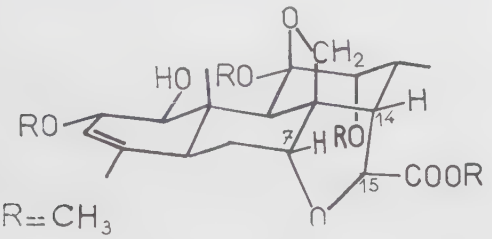
STEREOCHIMIE DU GLAUCARUBOL ET DE LA GLAUCARUBINE

Nous avons vu dans le chapitre III que le méthoxyglaucanol (**32**) pouvait être obtenu aussi bien par méthylation du glaucanol que par traitement acide du tétraméthoxyglaucarubol (**50**). Ce résultat prouve que le glaucarubol et le glaucanol ont même stéréochimie de tous les centres asymétriques qui leur sont communs.

Avant d'examiner la stéréochimie des centres asymétriques du cycle A du glaucarubol, nous allons montrer que le centre C_{14} a la configuration 14 β H.

I - CONFIGURATION DU CENTRE C_{14}

La stéréochimie de ce centre est déduite de la structure de l'acide (**63**) obtenue par saponification de la méthoxyglaucarubine C.



64 R=CH_3

Ce composé ne possède plus la fonction δ -lactone, mais contient un éther cyclique à cinq chaînons. Le spectre de R.M.N. de l'ester méthylique (**64**) dérivé de l'acide permet tout d'abord de vérifier que le cycle B n'est pas déformé dans ce composé et que la liaison C_7-O a toujours la conformation axiale sur ce cycle : dans ce spectre, le proton H_7 donne un multiplet dont la largeur à mi-hauteur (5 cps) implique la conformation équatoriale de ce proton sur le cycle B (31).

Lorsque la liaison C_{14}-C_{15} est axiale, on constate sur les modèles moléculaires que l'éther cyclique se forme facilement entre C_7 et C_{15} et que le proton H_7 est β équatorial sur le cycle B. Par contre, lorsqu'elle est β équatoriale, la formation de l'éther est difficile et entraîne une déformation du cycle B ; le proton H_7 est alors pseudo-axial sur ce cycle ce qui est en désaccord avec les données de la R.M.N.

L'hydrogène H_{14} a donc la configuration β dans l'acide (**63**) et, par suite, dans tous les dérivés de la glaucarubine et de la glaucarubinone.

II - CONFIGURATION DES CENTRES ASYMETRIQUES DU CYCLE A

A - JONCTION DES CYCLES A ET B

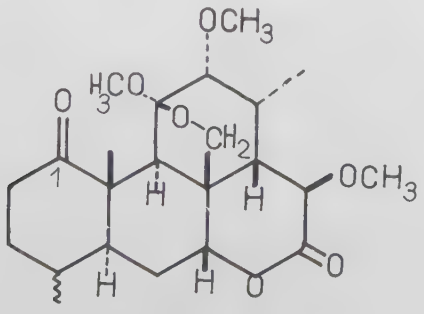
La nature de cette jonction est déduite des courbes de dichroïsme circulaire de deux composés : la cétone (**54**), qui possède un carbonyle en C_1, et la dihydroglaucarubinone (**90**) qui a une cétone en C_2.

Plusieurs auteurs (66-67) ont observé que les céto-1 stéroïdes de la série 5 α présentaient un effet Cotton négatif très faible, tandis que ceux de la série 5 β présentaient un effet Cotton négatif fort. Or, la cétone (**54**) présente un effet Cotton faible et négatif ($\Delta\epsilon_{310} = -0{,}06$). Ce résultat indique que les cycles A et B ont une jonction trans et que l'enchaînement des cycles A, B et C est identique à celui des stéroïdes 5 α.

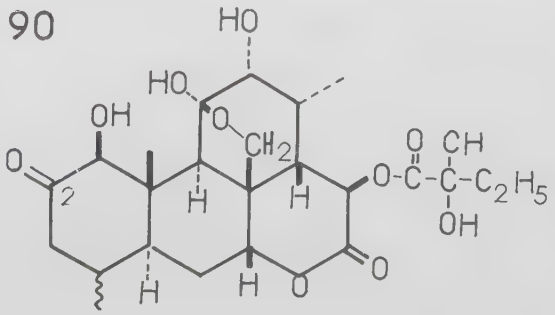
La jonction AB trans est confirmée par le dichrogramme de la dihydroglaucarubinone (**90**) qui révèle un effet Cotton positif ($\Delta\epsilon_{300} = 1{,}00$) comparable à celui des céto-2 stéroïdes de la série 5 α (68).

Remarquons que l'examen des modèles moléculaires construits à partir des quatre enchaînements possibles : trans-syn-cis, trans-anti-cis, trans-syn-trans, trans-anti-trans, montre que seuls ces deux derniers conduisent à des molécules géométriquement stables. L'enchaînement trans-syn-trans doit être éliminé car il impose une conformation ba-

54



90



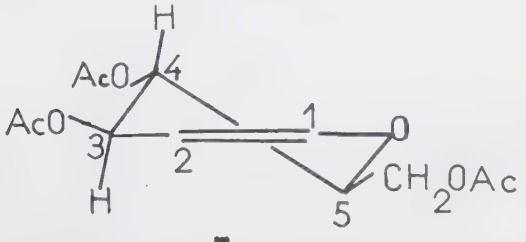
teau au cycle B, une conformation pseudo-équatoriale au proton H_7 sur ce cycle : or, cette conformation n'est pas compatible avec le couplage symétrique de H_7 avec les deux protons H_6 dans la plupart des dérivés de la glaucarubine.

On peut donc conclure que dans la glaucarubine, l'enchaînement des cycles A, B et C est *trans-anti-trans.*

Le signe de l'effet Cotton observé dans la cétone (54) (négatif) montre que *la glaucarubine a même configuration absolue que les stéroïdes naturels.*

B - CONFIGURATION DES CENTRES C_1 ET C_2

La configuration du centre C_1 est déduite des considérations suivantes : nous avons vu précédemment que dans le tétraméthoxyglaucarubol (**50**), l'hydroxyle en 1 est fortement encombré et qu'il est fortement lié par une liaison hydrogène avec un ou plusieurs oxygènes voisins. L'examen du modèle moléculaire montre qu'un tel encombrement n'est compatible qu'avec une configuration β équatoriale de ce groupement.



5

D'autre part, l'examen du spectre de R.M.N. du tétraacétate de glaucarubol(**48**) révèle la présence d'un doublet à 302,5 cps attribuable au proton H_1 couplé avec le proton H_2. La constante de couplage $J_{1,2}$ est de 7,5 cps.

Cette valeur de $J_{1,2}$ semble un peu faible pour un couplage entre deux protons diaxiaux. Toutefois, dans l'acétate de D-glucal (5), les protons H_3 et H_4, qui appartiennent au même groupement $-C(OAc)=C(OAc)-C_3H-C_4H-C-$ que les protons H_1 et H_2 du tétraacétate de glaucarubol (**48**), ont une conformation axiale et quasi axiale et ils sont couplés avec une constante $J_{3,4} = 6,4$ cps (30). Par analogie, on peut conclure que les protons H_1 et H_2 dans le composé (**48**) ont une conformation identique sur le cycle A. *L'hydroxyle en C_2 a donc la configuration α et la conformation quasi équatoriale.*

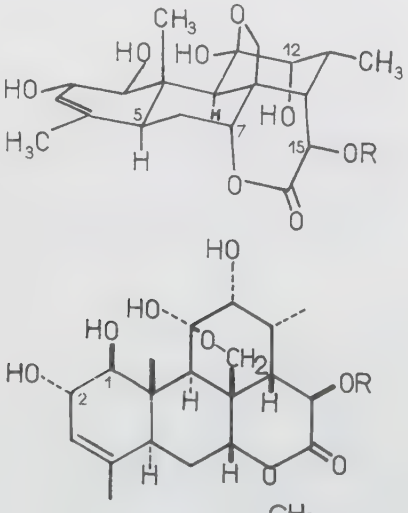
On ne peut exclure complètement la possibilité que l'OH en 2 soit β axial. L'angle dièdre (C_1 — H, C_2 — H) serait alors petit (20°), ce qui n'est pas en désaccord avec la constante $J_{1,2} = 7,5$ cps.

En résumé, les résultats ci-dessus conduisent à la formule (**91**) pour la glaucarubine (*) et à la formule (**92**) pour le glaucarubol,. La corrélation établie entre la glaucarubine et la glaucarubinone (voir chapitre III) permet d'attribuer la formule (**93**) à la glaucarubinone et la formule (**94**) à la glaucarubolone.

Peu après que nous ayons achevé l'étude de la stéréochimie de la glaucarubine, Kartha et coll. (69, 70) ont publié la détermination par rayons X de la structure du para-bromo-benzoate de glaucarubine (**). Les résultats obtenus par ces auteurs confirment complètement la structure que nous proposons.

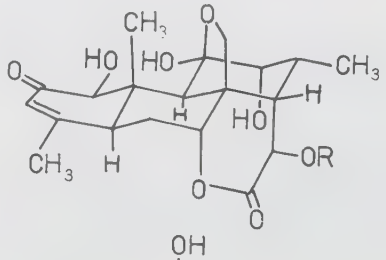
* Christensen et Kjaer (104) ont montré que l'acide hydroxy-2 méthyl-2 butyrique dextrogyre, obtenu par saponification de la glaucarubine, a la configuration S.

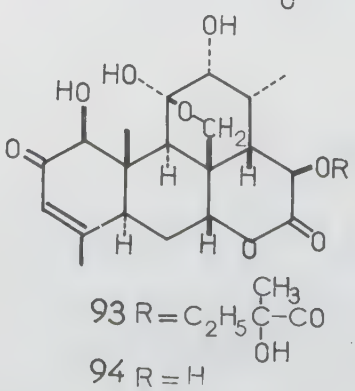
** L'ester para-bromobenzoïque est fixé en C_2



91 $R = C_2H_5\overset{CH_3}{\underset{OH}{C}}-CO$

92 R = H





93 $R = C_2H_5\overset{CH_3}{\underset{OH}{C}}-CO$

94 R = H

IOGENESE DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA LAUCARUBINONE

Il est à remarquer que la glaucarubine, et plus récisément le glaucarubol présentent une grande militude de structure et de stéréochimie avec 'autres constituants amers de Simarubacées : la *uassine* (**95**) (*Quassia amara*) (5) et le *simaroide* (**96**) (*Simaruba amara*) (71, 72), celui-ci conenant en plus une chaîne latérale de 5 carbones ixés en C_{13}.

Il est donc logique d'envisager pour tous ces omposés un mode de formation biogénétique ommun. D'après Valenta et coll. (4), la quassine **95**) pourrait se former soit par un réarrangeent d'un diterpène du type pimarane, soit par n couplage oxydant de deux unités phénoliques dentiques en C_{10}.

Ces hypothèses sont valables aussi pour la chaarrine et le glaucarubol, mais n'expliquent pas la ormation du simarolide (**96**).

La configuration absolue identique du simaroide (**96**) et des triterpènes ainsi que l'analogie de quelette carboné et de stéréochimie existant enre le simarolide et les substances amères appaentées à la limonine (**97**) (73) nous ont alors mené à penser que les deux types de composés levaient être issus d'un même précurseur biogénétique qui serait un triterpène tétracyclique du ype butyrospermol (**98**) (73).

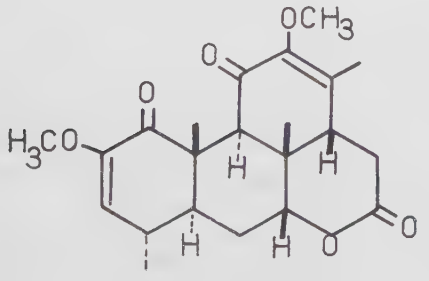
Une dégradation oxydative de plus en plus pousée de ce précurseur conduirait successivement aux substances en C_{25} (limonoïdes et simarolide), en C_{20} (quassine, glaucarubol, chaparrine) et enfin aux principes amers en C_{19} [samadérine et cédronyline (**43**, **41**)].

Bredenberg (74) et Dreyer (75) ont également envisagé la biogénèse des principes amers en C_{20} à partir des composés du type limonine (obacunone, khivorine) qui, par hydrolyse alcaline, fournissent des dérivés ayant même squelette carboné.

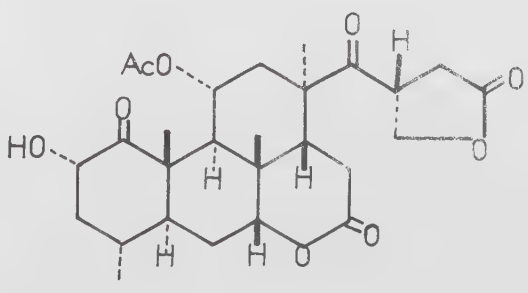
Des expériences sont en cours dans notre laboratoire pour vérifier ces hypothèses.

III - REMARQUES SUR LE GROUPEMENT HEMIACETAL

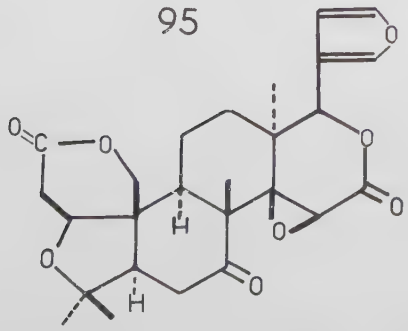
Nous avons vu précédemment que dans la glaucarubine ou le glaucarubol, l'équilibre entre la forme cétonique (**99**) et la forme hémiacétalique (**100**) est presque complètement déplacé vers cette dernière. Ce comportement diffère de celui du composé (**101**), dérivé de l'aldostérone, qui existe sous les deux formes en équilibre (**101 a**) et (**101 b**) (76). Dans le cas des dérivés de l'ouabagénine (**102**), obtenus par Baran (77), la formation partielle d'un hémiacétal (**102**) a été mise en évidence pour quelques composés, mais, le plus souvent, on observe seulement la formation d'une liaison hydrogène entre l'alcool primaire et la cétone (**103**), bien que la position relative de ces deux groupements soit en apparence aussi favorable pour la formation d'un hémiacétal que dans la glaucarubine.



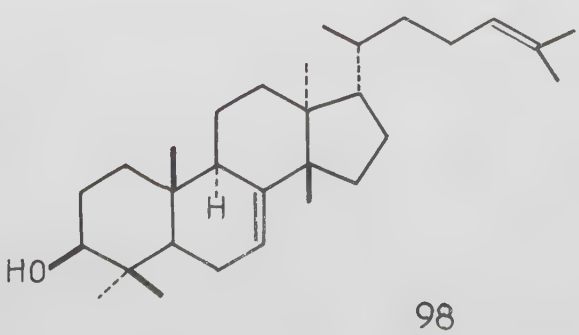
95



96



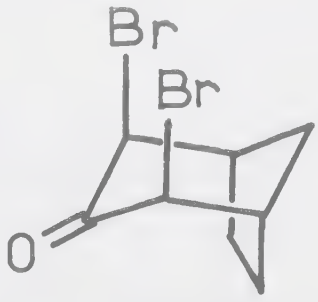
97



98

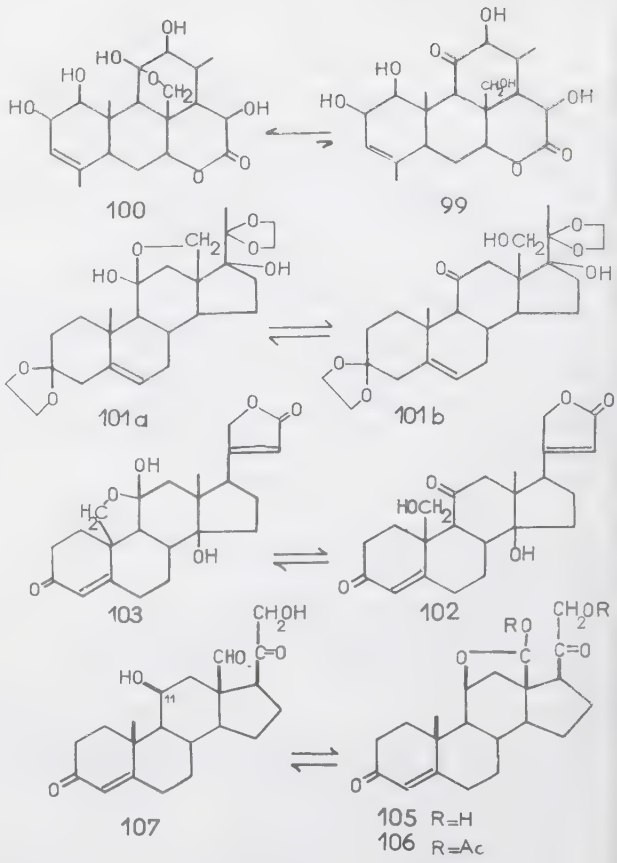
Dans la glaucarubine, la prépondérance de la forme hémiacétalique sur la forme cétonique peut s'expliquer de la manière suivante : la formation d'un pont oxygéné crée un système oxa-bicyclo (3, 2, 1) octane très stable (78). L'examen des modèles moléculaires révèle que la formation de ce système entraine un pincement du cycle C qui a pour conséquence de diminuer les interactions stériques entre les substituants axiaux situés de l'autre côté du cycle et ainsi d'augmenter la stabilité de la molécule. Dans la glaucarubine, les substituants ainsi éloignés sont l'OH en 12 et le -CHOR en 15. Cet effet est identique à celui constaté dans le cas de la bicyclo (3, 2, 1) octanone-3 dibromée (**104**) (79).

104



Dans le cas du dérivé de l'ouabagénine (**102**), la formation d'un éther cyclique, au lieu d'augmenter la stabilité de la molécule, rapproche l'hydrogène axial en 6 et le CH_3 en 18 de l'hydrogène en 8, ce qui augmente le contenu énergétique de la molécule.

On observe un système ponté analogue dans l'isoglaucanol A (**72**) : dans ce composé, l'hémiacétal formé entre l'OH secondaire en C_7 et la cétone en C_{11} est particulièrement stable. L'acétylation de l'isoglaucanol A par l'anhydride acétique à chaud en présence d'acétate de sodium conduit à un triacétate (**74**) contenant toujours l'hémiacétal. Par contre, le glaucarubol acétylé dans les mêmes conditions donne le pentaacétate (**47**) avec carbonyle libre en 11. Dans l'isoglaucanol A, l'équilibre entre les deux formes cétonique et hémiacétalique est donc complètement déplacé vers la forme hémiacétalique. L'examen des modèles moléculaires montre que, dans la forme cétonique (**76**), il existe une interaction diaxiale très forte entre l'OH en 7 et la cétone en 11, qui est absente dans la forme hémiacétalique (**72**).



Dans l'aldostérone (**105**) (80), la forme hémiacétalique prédomine aussi sur la forme cétonique et par acétylation on obtient, comme dans le cas de l'isoglaucanol A, le diacétate (**106**) sans ouverture de l'hémiacétal. Dans la forme aldéhydique (**107**), il existe une interaction diaxiale très forte entre l'OH en 11 et le groupement aldéhyde en 18 qui disparaît par formation de l'hémiacétal.

Il est intéressant de constater la présence d'autres systèmes oxa-bicyclo (3, 2, 1) octane dans l'acétal nor-glaucanolique (**28**) ainsi que dans l'acide isoglaucanolique (**80**). Ce dernier composé en contient même deux.

CHAPITRE VI

ETUDE DES SPECTRES DE R.M.N. DES DERIVES DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA GLAUCARUBINONE

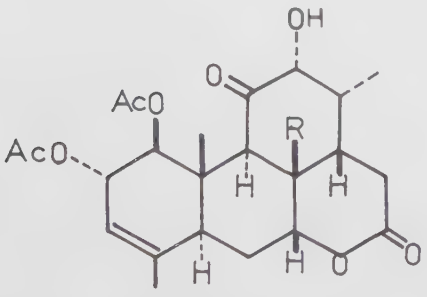
Nous avons vu au cours des chapitres précédents que l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire des dérivés de la glaucarubine avaient contribué largement à élucider la structure de ce produit naturel et à en déterminer la stéréochimie.

Nous présentons dans les tableaux II et III, une analyse complète de ces spectres (*). L'étude comparative des résultats de cette analyse est intéressante à plusieurs égards : elle permet d'abord de confirmer certains points de stéréochimie ; elle peut aussi servir à déterminer la structure de nouveaux produits naturels ; enfin, quelques corrélations ont pu être établies entre les modifications structurales et les variations observées dans les déplacements chimiques et les constantes de couplage.

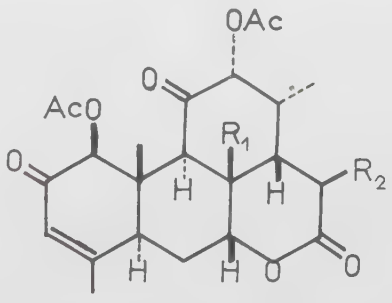
Dans le tableau II figurent les données concernant les dérivés de la glaucarubine et de la glaucarubinone, auxquelles nous avons ajouté les résultats obtenus avec quelques dérivés de la chaparrine (**107**) et de la chaparrinone (**108**) préparés dans notre laboratoire (105).

Dans le tableau III sont réunis les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons des dérivés du glaucanol (noyau A aromatique).

* Ces spectres ont tous été obtenus en utilisant $CDcl_3$ comme solvant.

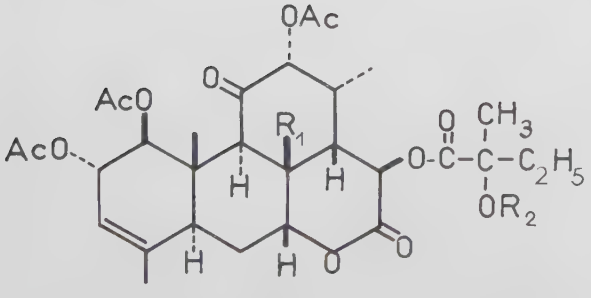


107 R = CH_2OAc



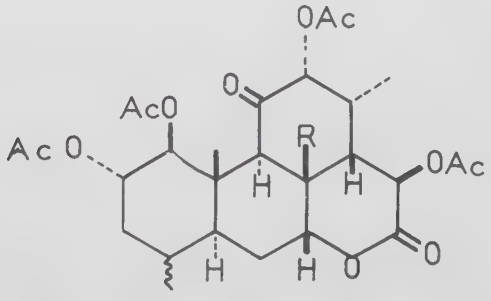
108 $R_1 = CH_2OAc$ $R_2 = H$

109 $R_1 = CH_2OAc$ $R_2 = OAc$



110 $R_1 = CH_2OAc$ $R_2 = H$

111 $R_1 = CH_2OAc$ $R_2 = Ac$



112 R = CH_2OAc

TABLEAU II

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS DES DERIVES DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA GLAUCARUBINONE

COMPOSES	H_1	H_2	$J_{1,2}$	H_3	H_7	$J_{6,7}$	H_9	H_{12}	$J_{12,13}$	H_{15}	$J_{14,15}$	CH_3 (C_4)	CH_3 (C_{10})	-CH_2-O- A B	J_{AB}	CH_3 (C_{13})	DIVERS
Pentaacétate de Glaucarubol 47	303 (d)	327 (m)	7,5	328 (m)	282 (t)	3	202,5 (s)	307 (d)	2	379 (d)	11	102,5 (s.e)	86,5 (s)	232-282,5	13	63 (d)	OAc : 110-120-127,5-131,5-136,5
Pentaacétate de dihydroglaucarubol 112	280	280 (m)			281	2,5	198	308	2	377	10,5	55,5	88	232-280	13	63	OAc : 111-119-128-132-137
Tétraacétate de glaucarubol 48	302,5	329 (m)	7,5	329	290	2,5	230	231	2	380	9,75	103,5	87,5	230-284	13	73	OAc : 118,5-122-126-131 OH : 116
Triacétate de chaparrine 107	302	329 (m)	7,75	329	272	2,5	226	229	3			103	87	233-278	13	69	OAc : 119-122-126 OH : 202,5
Triacétate de chaparrinone 108	311,5			364	277	2,5	206,5	300	3,25			118,5	87	234,5-278	13,5	61	OAc : 122,5-127-130
Tétraacétate de glaucarudolone 109	311			363,5	287	2,5	208,5	301	2	369	10	119	86	233-280,5	13	65,5	OAc : 122-127,5-131-132,5
Tétraacétate de glaucarubine 110				325			200			367	10,5	102	87,5			71	OAc : 110-119-126-136 Ester : 86,5 (s) - 58 (t)
Pentaacétate de glaucarubine 111				324	296		193,5			329	9	102,5	88	232-280	13	70,5	OAc : 110-119-122-124-133 Ester : 96,5 (s) - 59 (t)
Triacétate de glaucarubinone 38	311			364	293	3	206,5	300	2	360	10	119	86	232,5-283	13	67	OAc : 122,5-127-133 Ester : 83 (s) - 58,5 (t)
Tétraacétate de glaucaruuinone 37	310			363,5	300,5	2,5	201	301		328	8,5	119	86	235-280	13	73	OAc : 122 (6H)-125,5-131 Ester : 96,5 (s) - 59,5 (t)
Triméthoxyglaucarubol 65				336	265	3	155,5			273	11	101,5	70,5	- 240,5	8,5	75	OH : 330 (d) - 188 (d) OCH_3 : 210 (6 H) - 214
Acétate de méthoxyglaucarubol 66				336	270	2,5	159			333	11	101,5	71	- 242,5	8,5	66	OH : 326 (d); OAc : 127,5 OCH_3 : 210 (6 H) - 214
Tétraméthoxyglaucarubol 50				335	264	2,5	147			241	11,5	102	70	- 240	8,5	69,5	OCH_3 : 209,5-211-213,5-218 OH : 327,5 (d)
Isotétraméthoxyglaucarubol 52	189		7,5	336	266	2,5	139	189	4	243	10,5	102,5	74	- 236	9	68,5	OCH_3 : 206,5-215,5-220-224 OH : 489 (s)
Acétate d'isotétraméthoxyglaucarubol 55	190		7,25	336	278		194			274	7,5	102	79	233-277	12,5	71,5	OCH_3 : 204,5 (6 H) -205-218 OAc : 125
Pentaméthoxyglaucarubol 51	184		7,5	334	289,5	2,5	188			272	7,5	101,5	76			70,5	OCH_3 : 197-200-212,5-216-225
Tétraméthoxyglaucarubine 60				335	271	2	156			332	11	101	70	- 242	8,5	67	OCH_3 : 200-208,5-209,5-213 OH : 325 (d); Ester : 84 (s)-55,5 (t)
Ester 64				333	246 (m)	2,25	148,5			261	9,5	100	66	- 250,5	8,5	57,5	OCH_3 : 208,5 (6 H)-228 OH : 353 (s)
Cétone 53		349 (q)	$J_{2,3}$= 10,5	387 (q)	263	2	179	212	2	249	10,5	67 (d)	91,5	- 236,5	9	70	OCH_3 : 202-218-221
Cétone 62		350 (q)	$J_{2,3}$= 10	387,5 (q)	273	2	187			332	10,5	67 (d)	93	- 241	8	67	OCH_3 : 200-203-221 Ester : 84 (s) - 55 (t)
Cétone 54					261	2	192			252	11,5	54 (d)	93	- 237	8,5	69,5	OCH_3 : 202-218-219

ABREVIATIONS : s = singulet ; s.e. = singulet élargi ; d = doublet ;
t = triplet ; q = quadruplet ; m = multiplet ;

TABLEAU III

DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES PROTONS DES COMPOSES A NOYAU A AROMATIQUE

COMPOSES	H_2, H_3	H_6	H_7	$J_{6,7}$	H_9	H_{11}	H_{12}	$J_{12,13}$	H_{14}	$J_{13,14}$	H_{15}	$J_{14,15}$	CH_3 (C_1)	CH_3 (C_4)	$-CH_2-O-$ A B	J_{AB}	CH_3 (C_{13})	DIVERS
Triméthoxyglaucanol 32	419 (s)	179,5 (m)	283 (t)	3	227,5 (s)		206 (d)	4	122 (q)	6,5	251 (d)	8,5	143,5 (s.e)	131 (s.e)	223-246	8,5	70,5 (d)	OCH_3 : 197-217-219,5
Composé 61	419,5	180 (m)	296 (t)	3							322 (d)	8,5	143,5	132			70,5	OCH_3 : 185-200-216 Ester: 84,5 (s) 56 (t)
Triacétate de Glaucanol 22	420	181 (d)	302 (t)	3,5	275 (s)		307 (d)	3,5	140 (q)	5	353 (d)	8,5	110	130	221,5-254	13	69	OAc : 125-130,5-133
Tétraacétate de Glaucanol 21	424	191-165 (q) (q)	266 (q)	5-13			343 (d)	4			365 (d)	13	137	130,5	219-260	12	77,5	OAc : 106,5-118,5-112,5-134
Triacétate d'isoglaucanol C 70	419	172 (d)	291 (t)	5,5	230 (s)		330 (d)	5	148 (q)	3	330 (d)	5	120	134	246	12 *	78	OAc : 120-127-130
Diacétate d'isoglaucanol A 73	421	178 (m)	269 (t)	2	178 (s)		299 (d)	9			292 (d)	9	134	132	240-266	12	68	OAc : 128-130 OH : 151
Triacétate d'isoglaucanol A 74	416	182 (m)	272 (t)	2	213,5 (s)		332 (d)	9			292 (d)	9	130	130	235-265	12	68	OAc : 100,5-123,5-130
Triacétate d'isoglaucanol A 75	422,5	176 (d)	328 (t)	3	211 (s)		304 (d)	9			295 (d)	9	123,5	130	243,5-262	12	71,5	OAc : 116-130-131
Triacétate d'isoglaucanol D 78	420	165 (m)	286 (m)	2,5	188,5 (s.e)	314 (s.e)					330 (d)	12	130	130	242	12 **	75	OAc : 120-130-136
Isoglaucanolate de méthyle 82	418	185,5 (d)	304 (m)	2,5	218 (d)		314 (s.e)	0,5	168 (s.e)	0,5	277,5 (s.e)	0,5	143	130	203		58	OCH_3: 228
Anhydride 83	420	186 (d)	305 (m)	3	218,5 (d)		316 (s.e)	0,5	167,5 (s.e)	0,5	285 (s.e)	0,5	142,5	130	204,5		60,5	OAc : 137
Tétraacétate de dihydroglaucanol 24	419	172 (m)	277 (m)	2,5	301 (s)		315 (d)	3			375	*	114	131	224-254	13	64	OAc : 122-128-131-134 H_{16} : 375
Pentaacétate de dihydroglaucanol 25	420	180 (m)	252 (t)	*			342				346	*	133,5	130	226,5		69	H_{16} : 392 $J_{15,16}$ = 4 cps OAc : 109-121,5-125-126-127
Formiate aldéhyde 26	423,5	180 (m)	315 (m)	4	269 (s)		235 (d)	3	150		600 (d)	5	147	131	219-241	9	62	H - C - O : 466,5 O
Diacétate de formiate-ald. 27	421		329	*	319 (s)		321 (d)	3	152	5,5	624 (d)	5,5	115,5	128	223,5-255	13	62	OAc : 128-134 H - C - O : 471 O
Acétal nor-glaucanolique 28	418	150-199 (q) (q)	238,5 (t)	7,2-7,9	251 (s)		233,5 (s.e)	0,5			353 (d)	3	132,5	132,5	197,5-182	10	71	
Acétate d'acétal-nor-gl. 29	418,5	155-200 (q) (q)	249 (t)	7,2-7,9	237 (s)		235 (s.e)	0,5	166,5	0,5	355 (d)	3	131 ou 133	131 ou 133	216-230	10,5	71	OAc : 121
Acide nor-glaucanolique 30	419		296,5 (t)	7,5-7,5	265 (s)		239 (s.e.)	0,5			358 (d)	3	134	134			72	
Diol 89	413										339,5 (d)	4,5	137	130			65	

ABRÉVIATIONS : VOIR TABLEAU II

* DÉTERMINATION DE J PEU PRÉCISE PAR SUITE DE LA SUPERPOSITION DE PLUSIEURS PICS.

** DÉTERMINÉ SUR LE SPECTRE EFFECTUÉ DANS $CD_3\ COCD_3$

I - SPECTRES DE R.M.N. DES DERIVES DE LA GLAUCARUBINE

Grâce à la diversité de leurs groupements fonctionnels et au grand nombre d'atomes d'oxygènes présents, ces molécules se prêtent fort bien à une étude spectrale. Les pics de résonance des divers groupements sont, en effet, répartis suivant des ensembles assez distincts les uns des autres. On peut les grouper de la manière suivante :

— entre 55 et 120 cps, signaux des groupements méthyles ;

— entre 100 et 135 cps, singulets des groupements acétyles.

— entre 140 et 200 cps, singulet du proton H_9.

— entre 200 et 230 cps, singulets des groupements OCH_3.

— entre 180 et 370 cps, multiplets des protons $-CH_2-O-$ et $-CH-O-$;

— entre 300 et 400 cps, signaux des protons vinyliques.

A - GROUPEMENTS METHYLES.

1) PROTONS DES METHYLES DU GROUPEMENT METHYL-2 HYDROXY-2 BUTYRIQUE :

Les protons de l'ester hydroxy-2 méthyl-2 butyrique donnent deux signaux caractéristiques : un triplet à 59 cps provenant du méthyle primaire ($J = 7$ cps), un singulet vers 90 cps dû au méthyle tertiaire.

La position du singulet du méthyle tertiaire varie avec la nature du substituant lié au carbone en α : on le trouve à 85 cps ($\pm$ 2 cps) (*) quand ce substituant est un OH ou un OCH_3 et à 96 cps quand il s'agit d'un OAc.

2) PROTONS DU METHYLE EN C_4:

Dans tous les dérivés ayant la double liaison en C , le groupement méthyle en C_4 résonne en donnant un singulet élargi. Cet élargissement est dû aux couplages « longue distance » entre les protons du méthyle et les protons voisins : H_3, H_5 et H_2.

On trouve ce singulet vers 101,5 cps dans les dérivés de la glaucarubine et vers 119 cps dans les dérivés de la glaucarubinone. Ces valeurs, remarquablement constantes dans toute la série, sont suffisamment différentes l'une de l'autre pour qu'elles puissent servir à connaître dans un composé de structure inconnue la nature du substituant en C_2 (hydroxyle ou carbonyle).

Le remplacement de l'OH en 2 par un carbonyle provoque donc un déplacement paramagnétique du signal du CH_3 de 17,5 cps, qui doit être attribué à l'anisotropie magnétique du carbonyle (86-89) et à son effet attracteur d'électron transmis par la double liaison Δ^3.

Dans les composés où la double liaison Δ^3 est réduite, le méthyle en C_4 résonne vers 55 cps, en donnant un doublet dont chaque raie est élargie par suite de couplage virtuel (81) entre les protons du méthyle et les protons H_3 et H_5 (fig. 10 B).

3) PROTONS DU METHYLE EN C_{10} :

Il est intéressant de comparer le déplacement chimique de ce méthyle à celui du méthyle C-19 des stéroïdes 5 α qui a fait l'objet d'études très complètes (82-84).

Le méthyle en C_{10} des dérivés de la glaucarubine résonne entre 70 cps et 93 cps ; ces valeurs du champ de résonance sont particulièrement faibles, comparées à celles où l'on trouve ordinairement le pic du méthyle C-19 des stéroïdes.

La valeur la plus élevée (72 cps $\pm$ 2 cps) est observée dans les dérivés qui ont la fonction hémiacétal ou acétal en C_{11} et un groupement OH ou OCH_3 en C_1.

Dans les composés (**53**, **54** et **62**), le méthyle résonne à 92 cps ($\pm$ 1 cps) : ces composés possèdent tous une fonction cétone en 1. La substitution en 1 d'un OH ou d'un OCH_3 par un CO entraine donc un déplacement paramagnétique du méthyle de 20 cps. Si l'on se réfère aux tables de Zürcher et si l'on évalue le déplacement paramagnétique en soustrayant l'effet dû à l'OH en 1 de l'effet dû au CO en cette position, on obtient un déplacement de 19,5 cps. L'accord entre les deux valeurs est par conséquent très satisfaisant.

On voit, d'autre part, que parmi les trois composés dont le méthyle en C_{10} résonne à 92 cps, les deux premiers possèdent une double liaison Δ^2 qui est absente dans le troisième. On peut donc conclure, avec Zürcher (82, 83), qu'une double liaison Δ^2 ne modifie pas la position du signal du méthyle en C_{10}.

Dans tous les composés ayant un OAc en C_1 et un CO en 11 et qui diffèrent entre eux par la nature des substituants en d'autres positions, le méthyle résonne à 87 cps ($\pm$ 1 cps). On trouve le pic de ce CH_3 à cette fréquence dans les composés (**47**) et (**112**). On peut donc affirmer que la présence d'une double liaison Δ^3 ne pertube pas la fréquence de résonance du méthyle. La contribution nulle de cette double liaison est à rapprocher de celle également nulle observée pour la double liaison Δ^6 des stéroïdes 5 α, qui occupe par rapport au CH_3 en C_{10} une position symétrique de la double liaison Δ^3.

On voit de même que le remplacement en C_2 d'un OAc par un CO ne modifie pas la position du méthyle : ces deux groupements n'ont donc vraisemblablement aucune influence sur le déplacement du méthyle en 10, en accord avec les résultats de Zürcher (82, 83).

* Le nombre qui figure dans la parenthèse indique la variation totale observée pour ce déplacement chimique dans la série de composés étudiée.

En conclusion, on peut affirmer que la position u méthyle en C_{10} dépend surtout de la nature es groupements fonctionnels en C_1 et C_{11}.

) PROTONS DU METHYLE EN C_{13} :

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que a fréquence de résonance de ce méthyle est sous a dépendance du substituant en C_{15} sur lequel il xerce une interaction du type 1,3-diaxiale. Si on prend comme valeur de référence le déplacement chimique (61 cps) du méthyle dans le triacétate de chaparrinone, qui ne possède pas de ubstituant en C_{15}, on voit, en comparant les valeurs du tableau I, que l'introduction d'un OH, 'un OAc et d'un OCH_3 ayant la configuration β n C_{15}, provoque des déplacements paramagnétiues du méthyle respectivement de 14 cps, 4 cps t 9 cps. Le chiffre qui se rapporte au groupement 'H (14 cps) est en bon accord avec le déplacement que l'on observe pour le méthyle 19 des téroïdes 5 α, lorsqu'on introduit un groupement OH β axial en position 2, 4, 6, 8 ou 11 (11 à 6 cps) (82).

La position du méthyle secondaire dépend égament de la nature du substituant en C_{12} : ainsi orsqu'on remplace l'OH en C_{12} par un groupement acétyle, le méthyle résonne 8 cps plus haut.

- PROTONS VINYLIQUES

Dans les dérivés de la glaucarubine, le proton I_3 donne un multiplet mal résolu dont la position varie légèrement suivant la nature du substituant en C_2 : quand ce substituant est un OAc, I_3 résonne à 326 cps (± 3 cps) ; quand c'est un roupement OCH_3, H_3 absorbe à 334 cps (± 2 cps). a différence entre les deux valeurs doit être mise ur le compte de l'anisotropie magnétique du CO e l'acétyle en 3.

Le proton H_3 des dérivés de la glaucarubinone ésonne à 364 cps en donnant un multiplet présenant une structure fine mieux résolue que dans les érivés de la glaucarubine. La position de ce multiplet est à rapprocher de la fréquence de résoance du proton H_4 des Δ^4, céto-3 stéroïdes 351 cps) (7).

Dans les deux composés (**53**) et (**62**) qui posèdent une double liaison Δ^2 conjuguée avec un arbonyle en C_1, les protons H_2 et H_3 donnent les eux quadruplets caractéristiques d'un système MX, où X est le proton H_4. L'analyse de ce système montre que l'on a :

$\delta_{H_2} = 349$ cps, $\delta_{H_3} = 387$ cps, $J_{H_2,H_3} = 10{,}25$ cps, $J_{2,4} = 2{,}5$ cps et $J_{3,4} = 2$ cps.

es déplacements chimiques des protons H_2 et H_3 ont en assez bon accord avec les valeurs obserées par Bhacca et Williams (85) pour les protons $_2$ et H_3 du céto-1, androstène-2 ($\delta_{H_2} = 351$ ps et $\delta_{H_3} = 399$ cps). Le fort couplage allylique $_{,4} = 2{,}5$ cps entre H_2 et H_4 suggère que le proon H_4 est β axial (37) et, par conséquent, que le éthyle est α équatorial dans ces composés.

C - PROTON H_9

Ce proton est situé approximativement « au milieu » de la molécule et, comme on pouvait s'y attendre, sa fréquence de résonance varie lorsqu'on modifie l'un quelconque des substituants de la molécule. Mais cette fréquence dépend avant tout de la nature du groupement fonctionnel en C_{11}.

Ce proton résonne à 165 cps (± 27 cps) lorsque les composés possèdent la fonction hémiacétal ou acétal en C_{11}, et à 209 cps (± 21 cps) lorsqu'un carbonyle est présent en cette position.

Si l'on compare le déplacement chimique du proton H_9 dans les composés (**51**) et (**52**), on constate que le remplacement de l'hémiacétal en 11 par un CO entraîne un déplacement paramagnétique important (40 cps environ) qui est dû à l'anisotropie magnétique du carbonyle (86-89).

L'examen du tableau I fait apparaître des variations importantes de la position du singulet de H_9 lorsqu'on modifie les substituants en C_{12} et C_{15} ; ceci était prévisible puisque le proton H_9, le groupement oxygéné en 12 (OH, OCH_3, ou OAc) et la liaison C_{14}-C_{15} sont tous les trois α axiaux sur le cycle C. Ainsi le remplacement de l'OH en 12 par OAc provoque un déplacement diamagnétique du proton H_9 de 28 cps, en accord avec les résultats de Tori et coll. (90).

D - PROTONS DU GROUPEMENT CH_2 - O

Ces protons donnent dans tous les cas le dradruplet caractéristique d'un système AB. Le déplacement chimique des deux protons A et B et leur constante de couplage varie nettement suivant que le groupement -CH_2-O- est engagé dans une fonction hémiacétal ou acétal, ou qu'il est lié à un groupement acétyle.

Dans les composés hémiacétaliques ou acétaliques, l'un des protons de ce groupement résonne à 239 cps (± 3 cps), tandis que l'autre absorbe vers 215 cps, dans la région où résonnent les groupements OCH_3 et son signal n'est jamais observé distinctement.

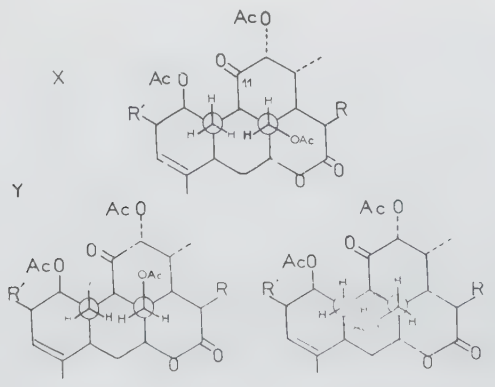
La valeur de la constante de couplage J_{AB} observée dans ces composés ($J_{AB} = 8{,}75$ cps) appelle quelques commentaires.

Jusqu'à présent, nous ne nous sommes pas préoccupés du signe des constantes de couplage. Il a été montré que ce signe était positif pour les constantes entre protons vicinaux (CH-CH) mais qu'il était négatif dans le cas de couplage entre protons géminaux (H-C-H) (91). Par conséquent, la constante J_{AB} précédente vaut en fait $-8{,}75$ cps et cette valeur est comparable à celle observée par d'autres auteurs dans des composés où le groupement -O-CH_2- est engagé dans un cycle tétrahydrofurannique (92). Dans les composés tétrahydropyranniques, cette constante est en valeur algébrique plus petite ($J = -11$ cps) (19). Par contre, elle est plus élevée ($J = -6{,}5$ cps) dans les dérivés de l'oxyde de triméthylène (cycles à 4

chaînons) (93) et encore plus grande (J = — 4 à - 5,5 cps) dans les composés époxydiques (cycles à 3 chaînons) (94). J_{AB} augmente donc quand la taille du cycle diminue. Or, parmi les facteurs dont on a constaté expérimentalement l'influence sur la valeur de J_{gem} : électronégativité des substituants liés au carbone (95), orientation des liaisons multiples situées en α du CH_2 (96), angle de valence H-C-H (97), seul ce dernier augmente quand la taille de l'hétérocycle oxygéné diminue, les deux autres facteurs restant constants. Il est donc raisonnable de penser que l'augmentation de la constante de couplage J_{AB}, lorsque la taille du cycle diminue, est due à une augmentation de l'angle de valence H-C-H.

Remarquons que cette variation est en complet désaccord avec la théorie de Gutowsky, Karplus et Grant (98) qui prévoit une diminution de la constante J_{gem} lorsque l'angle H-C-H augmente.

Dans les composés où l'alcool primaire est acétylé, les deux protons du système AB résonnent respectivement à 232,5 cps (± 2,5 cps) et à 281 cps (± 3 cps) avec $J_{AB} = -13$ cps. Les deux protons A et B, bien que liés au même atome de carbone, résonnent à 50 cps environ l'un de l'autre, ce qui est considérable. Par ailleurs, on est frappé par la remarquable constance de leurs déplacements chimiques : elle est sans doute l'indication d'une conformation préférentielle du groupement CH_2OAc qui resterait la même dans toute la série de composés étudiés. En effet, il existe une très forte interaction stérique 1,3-diaxiale entre le méthyle en C_{10} et le groupement CH_2OAc, et la conformation X de ce groupement, où le groupement acétyle est le plus éloigné du méthyle en 10 doit être beaucoup plus stable que les deux autres conformations possibles (Y et Z). La grande inéquivalence des deux protons A et B s'explique alors par une position différente par rapport au CO en 11 (86-89) : le proton A se trouve approximativement au-dessus du plan de celui-ci et doit résonner à champ plus élevé (232,5 cps) que le proton B qui se trouve plus près du plan du CO et, de ce fait, absorbe à champ plus faible (281 cps). Il est probable que des substituants de la molécule plus éloignés contribuent aussi à rendre les deux protons A et B inéquivalents, comme nous l'avons remarqué pour des composés di- ou triterpéniques ayant un groupement CH_2OH ou CH_2OAc en C_4 (52)



E - PROTONS DU TYPE H-C-O

A cette catégorie appartiennent les protons H_1, H_2, H_7, H_{12} et H_{15}.

1) PROTONS H_1 et H_2 :

Le proton H_1 résonne à 311 cps en donnant un singulet dans tous les dérivés de la glaucarubinone ayant un acétyle en C_1.

Dans les dérivés acétylés de la glaucarubine et du glaucarubol, le signal du proton H_1 est le plus souvent superposé aux signaux d'autres protons. Dans quelques cas, on peut l'identifier : il apparaît vers 302 cps sous forme d'un doublet ($J_{1,2} = 7,5$ cps) dans les composés ayant un OAc en C_1. Dans les deux composés (51) et (52) qui ont un OCH_3 en 1, on trouve ce doublet vers 185 cps.

2) PROTON H_7 :

Le proton H_7 donne dans tous les spectres de dérivés de la glaucarubine et de la glaucarubinone un triplet caractéristique facilement identifiable. Nous avons vu que l'allure de ce triplet était en accord avec la conformation équatoriale du proton H_7 sur le cycle B.

La fréquence de résonance du proton H_7 varie de manière très nette quand on passe des composés ayant la fonction acétal en 11 à ceux ayant un carbonyle en cette position. H_7 résonne, en effet, à 267 cps (± 6 cps) dans les premiers et à 286 cps (± 14 cps) dans les seconds.

Cette différence ne peut être attribuée à l'influence du carbonyle en 11, qui se trouve trop éloigné dans la molécule du proton H_7. Il semble plutôt qu'elle provienne de la différence de conformation du groupement CH_2-O- dans les deux types de composés. Dans les composés acétaliques, ce groupement est maintenu dans une conformation rigide où l'oxygène se trouve très éloigné de H_7. Par contre, dans les composés cétoniques, le groupement CH_2-OR (R = CH_3 ou Ac) adopte la conformation (X) où le groupement -OR est le plus éloigné possible du méthyle en C_{10} (voir plus haut) ; l'oxygène se trouve alors beaucoup plus près de H_7 et exerce un effet paramagnétique sur sa fréquence de résonance (99).

L'examen du tableau I montre que la position du signal de H_7 varie aussi lorsqu'on modifie les groupements liés à la position 15. Si l'on prend comme valeur de référence le déplacement chimique de H_7 dans le triacétate de chaparrine (107), qui ne possède aucun substituant en C_{15}, on voit que l'introduction d'un substituant oxygéné quelconque en C_{15} provoque un déplacement paramagnétique compris entre 10 cps et 28 cps, suivant les composés.

) PROTON H_{12} :

Dans les dérivés acétylés de la glaucarubine et e la glaucarubinone, ce proton donne un doublet 304 cps (± 4 cps). Il est couplé avec H_{13}, avec ne constante $J_{12,13} = 2,5$ cps (± 0,5 cps). Cette ernière valeur est en accord avec les valeurs de ea observées par Bhacca et Williams dans le cas u le groupement OAc est axial (23).

Dans les composés (**48**) et (**107**) qui ont un OH n C_{12}, le proton H_{12} résonne à 230 cps (± 1 cps). e déplacement chimique consécutif à l'acétyla- on de l'hydroxyle en 12 est donc de 73 cps en- iron.

) PROTON H_{15} :

Le signal dû à ce proton est facilement identi- able dans tous les spectres ; tout d'abord, il ab- orbe à champ plus faible que les autres protons — C — O. Ceci est dû, sans doute, à la proxi- ité de la fonction oxygénée en C_{12} (OH, OCH_3 u OAc) et aussi à sa position au voisinage du lan du CO lactonique. D'autre part, il donne tou- ours un doublet avec une grande constante de ouplage ($J_{14,15} = 7,5 — 11,5$ cps).

) Déplacement chimique de H_{15}

La position de ce proton dans le spectre dépend vant tout du substituant en C_{15}. H_{15} résonne à 58 cps (± 17 cps) lorsqu'un OCH_3 est présent en 5 et à 354 cps (± 26 cps) lorsque cette position est ubstituée par un acétyle. Ces valeurs sont suffi- amment distinctes pour qu'elles puissent servir à éterminer la nature du groupement fonctionnel n C_{15} (voir chapitre IV). Dans le composé (**65**) ui possède un OH en 15, H_{15} résonne à 273 cps. a comparaison de ce déplacement chimique à elui du même proton dans les composés (**50**), (**60**) (**66**) révèle que la méthylation de l'OH en 15 ntraîne un déplacement diamagnétique de 30 cps, ors que sa substitution par un groupement acé- le ou ester provoque un déplacement parama- nétique de 60 cps. Les valeurs sont en bon accord vec les déplacements observés par d'autres au- urs pour de semblables modifications (7, 64, 100).

Il est à remarquer que H_{15} subit un déplacement iamagnétique de 40 cps environ, lorsqu'on acé- le l'hydroxyle de l'ester méthyl-2 hydroxy-2 bu- rique. Des déplacements semblables provoqués ar l'introduction d'un groupement acétyle ont été marqués par d'autres auteurs (90, 96).

La fréquence de résonance de H_{15} dépend par lleurs du groupement fonctionnel en 11. L'exa- en du tableau II montre que H_{15} subit un dé- acement paramagnétique de 30 cps environ, lors- 'on remplace l'hémiacétal ou l'acétal en 11 par carbonyle. Ce déplacement peut s'expliquer par position du proton H_{15} au voisinage du plan du rbonyle en C_{11} (86-89). Une situation presque nalogue se rencontre dans les stéroïdes 5 α : l'in- oduction d'une cétone en 3 ou en 7 provoque un eplacement paramagnétique du méthyle 19 de 14,5 cps (82, 83) : on voit que la position relative du méthyle 19 par rapport au groupement carbonyle en 3 ou en 7 est la même que celle du proton H_{15} par rapport à la cétone en 11, dans les dérivés de la glaucarubine.

b) Constante de couplage $J_{14,15}$

La constante de couplage entre les protons H_{14} et H_{15} est élevée, et nous avons déduit de sa valeur la conformation diaxiale de ces protons sur le cycle lactonique ; elle ne garde toutefois pas une valeur constante : elle varie de 7,5 cps à 11,5 cps. Nous allons examiner maintenant les causes possibles de cette variation. Pour cela, il est intéressant de considérer les valeurs enregistrées dans le tétraméthoxyglaucarubol (**50**) et le pentaméthoxyglaucarubol (**51**) : $J_{14,15}$ vaut 11,5 cps dans le premier composé et 7,5 cps dans le second. Ces composés possèdent le même substituant en C_{15} (OCH_3) et ne diffèrent que par la nature du substituant en C_{11}. La différence de constante de couplage doit donc être due à une différence de valeur de l'angle dièdre (C_{14}-H, C_{15}-H), et, par conséquent, à des conformations différentes du cycle lactonique dans les deux composés. Si l'on admet, pour la variation de la constante J_{aa} avec l'angle dièdre, une relation du type « Karplus » et si l'on suppose que $J_{14,15} = 11,5$ cps correspond à un angle de 180°, à $J = 7,5$ cps correspond approximativement un angle de 150°. Dans le pentaméthoxyglaucarubol (**51**), le cycle lactonique est donc déformé et adopte une conformation flexible croisée. D'une manière générale, on voit que $J_{14,15}$ a une valeur plus petite dans les composés ayant une cétone en 11 ($J_{14,15} = 7,5$ à 10,5 cps) que dans les composés acétaliques ($J_{14,15} = 10,5$ à 11 cps). Ceci suggère que la transformation de l'hémiacétal en cétone s'accompagne presque toujours d'une déformation du cycle lactonique. La cause exacte de cette déformation est difficile à déterminer ; dans un composé tel que le pentaméthoxyglaucarubol, il existe trois fortes interactions stériques entre groupements non liés : la première entre le méthyle en C_{10} et le groupement CH_2OCH_3 en C_8, la seconde entre le méthyle en C_{13} et le méthoxyle en C_{15}, la troisième entre le méthoxyle en C_{12} et le carbone C_{15}. On comprend alors que les cycles aient tendance à se déformer afin de diminuer ces interactions.

Dans le cas des composés acétaliques, la présence de l'hémiacétal confère à la molécule entière une rigidité plus grande et on peut supposer que les cycles sont alors moins déformables.

II - SPECTRES DE R.M.N. DES COMPOSES AYANT LE NOYAU A AROMATIQUE

Ces composés se prêtent moins facilement à une étude comparative de leurs spectres de R.M.N. que les dérivés de la glaucarubine. Ceux-ci, en effet, formaient un ensemble homogène par leur squelette carboné et leur stéréochimie identique. Par contre, les dérivés du glaucanol diffèrent entre eux non seulement par la nature des substituants, mais aussi par la configuration de certains centres, et,

dans certains cas, par des réarrangements de la molécule (acétal nor-glaucanolique, isoglaucanol A, acide isoglaucanolique) qui modifient totalement les dispositions relatives des atomes. Il est alors très difficile d'établir des corrélations valables entre les déplacements chimiques et les modifications structurales.

Les spectres de R.M.N. des dérivés du glaucanol sont, en général, plus faciles à analyser que les spectres de la glaucarubine. Ceci est dû à la présence du cycle A benzénique qui provoque, par son anisotropie magnétique (101), une dispersion plus grande des différents pics.

Nous nous bornerons simplement à étudier les déplacements chimiques des méthyles liés au noyau benzénique, car ce sont les seuls qui aient présenté des variations cohérentes et interprétables.

GROUPEMENTS METHYLES LIES AU NOYAU BENZENIQUE

Les groupements méthyles en 1 et 4 résonnent entre 110 et 147 cps en donnant, dans la plupart des cas, deux singulets distincts. Dans de très rares cas, ils résonnent à la même fréquence en donnant un seul pic. Dans les spectres des substances polyacétylées, les groupements acétyles absorbent dans la même région du spectre que ces groupements méthyles : la distinction entre les deux types de méthyle est toutefois possible grâce à la largeur de raie plus grande des méthyles liés au noyau benzénique. Cet élargissement est sans doute dû à des couplages à longues distances existant entre les protons des méthyles et les protons liés au noyau benzénique (40).

En examinant de plus près les déplacements chimiques de ces groupements méthyles (tableau III), on remarque que, dans tous les spectres, l'un des singulets apparaît à une valeur voisine de 131 cps (± 3 cps), tandis que l'autre occupe une position beaucoup plus variable (entre 110 et 147 cps). Il nous semble logique d'attribuer le singulet dont la position varie peu au méthyle C_4. En effet, quand on examine l'ensemble des composés étudiés et les modifications de structure qui interviennent d'un composé à l'autre, on voit que ces modifications doivent affecter davantage la fréquence de résonance du méthyle en C_1, car elles intéressent le plus souvent des positions voisines, dans l'espace, de ce méthyle (position 9 et 11). L'environnement du méthyle en 1 est donc susceptible de grandes variations et on doit assigner à ce groupement le pic dont la position varie le plus dans les spectres. Par contre, l'environnement du CH_3-C_4 est peu affecté par ces modifications et ce méthyle doit résonner à une fréquence assez constante dans toute la série de composés.

Les variations observées dans le déplacement chimique du méthyle en 1 sont surtout dues aux modifications de substituants en C_{11} et à leur éloignement plus ou moins grand de ce méthyle. Nous avons déjà vu que dans l'acétal nor-glaucanolique (**28**) et ses dérivés, la conformation de la molécule est telle que le carbonyle en C_{11} se trouve éloigné de manière identique des deux méthyles en 4 et 1, ce qui est en accord avec le déplacement chimique identique (132,5 cps) observé pour les deux méthyles. Cette valeur correspond donc au cas où le méthyle en 1 ne subit pas l'influence du substituant en 11 et elle va nous servir comme valeur de référence.

Les dérivés étudiés dont le méthyle en 1 résonnent à champ nettement plus haut que 131 cps, ont tous une cétone en 11. C'est ainsi que ce méthyle résonne respectivement à 110, 114 et 115,5 cps dans les acétates de glaucanol (**22**), de dihydroglaucanol (**24**) et de formiate-aldéhyde (**27**). Dans ces trois composés, le méthyle vient se placer tout près du carbonyle en 11 et au-dessous du plan de celui-ci et le déplacement diamagnétique important constaté est en accord avec les résultats obtenus par divers auteurs concernant l'anisotropie magnétique du CO (86-89). Dans les triacétates d'isoglaucanol C (**70**) et d'isoglaucanol A (**75**) qui ont aussi un carbonyle en 11, le CH_3 en 1 résonne respectivement à 120 cps et 123,5 cps. Le déplacement diamagnétique dû au carbonyle est donc moins important, ce que laisse prévoir la stéréochimie de ces deux composés : en effet, dans l'isoglaucanol A, par suite du changement de conformation du cycle C, le méthyle en C_1 ne se trouve plus à proximité immédiate du CO en 11 ; dans l'isoglaucanol C, la déformation du cycle C en une forme flexible croisée a également pour effet de diminuer l'interaction entre le méthyle et le carbonyle. On voit donc que les variations du déplacement chimique du CH_3 en 1 sont en accord avec les structures conformationnelles proposées pour tous les composés précédents.

On observe un déplacement chimique élevé (143 cps) du CH_3 en 1 dans l'isoglaucanolate de méthyle (**81**) et dans l'anhydride (**82**) : dans ces deux composés, le CO de la γ -lactone se trouve en 11. L'examen des modèles montre que le méthyle en 1 se trouve non plus au-dessous du plan du CO, comme précédemment, mais au voisinage de ce plan, ce qui explique son déplacement paramagnétique.

Le méthyle en 1 du triméthoxyglaucanol (**32**) résonne également à champ faible (143,5 cps) : dans ce cas, le déplacement paramagnétique semble être dû à la proximité du groupement -OCH_3 en C_{11} (94).

En ce qui concerne l'aldéhyde-formiate (**26**), on voit que le signal de son méthyle en C_1 apparaît à champ faible (147 cps), comme dans le triméthoxyglaucanol (**32**). Ceci suggère que le formiate-aldéhyde (**26**) se trouve sous forme acétalique. Ceci est confirmé par d'autres données de la R.M.N. : la constante de couplage J_{AB} entre les deux protons du groupement CH_2-O- est

e 9 cps, comme dans tous les dérivés hémiacéaliques ou acétaliques ; d'autre part, le proton H_9 subit un déplacement paramagnétique important (50 cps) quand on acétyle le formiate en son diacétate (27), ce qui est en accord avec le passage d'un composé acétalique à un composé cétonique. Le méthyle en 1 du diacétate de formiate (27) apparaît à champ fort (115,5 cps), ce qui est normal pour un composé ayant le carbonyle en C_{11}.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

- TECHNIQUES ANALYTIQUES UTILISEES

Les points de fusion ont été déterminés à
ıide d'un appareil de Kofler à platine chauf-
ınte qui donne les températures corrigées.

Les dosages d'acidité ont été effectués avec une
icroburette Gilmont. 2 à 5 mg de substances
ınt mis en solution dans du chloroforme neu-
alisé et titrés par une solution méthanolique
e potasse N/10, en présence de phénol-phtaléine.

Les microdosages de carbone et d'hydrogène
ıt été effectués dans les laboratoires de micro-
ıalyse de la CIBA (Bâle), de Firmenich et Cie
Genève) et du service de microanalyse de
I.C.S.N. à Gif-sur-Yvette.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec
n polarimètre Hilger (raie D de la lampe à va-
eur de sodium) et avec un « Quick-polarimè-
re » Roussel-Jouan.

Les spectres ultraviolets ont été effectués sur
n spectrophotomètre Jobin et Yvon ou sur un
spectrophotomètre 202 » de Perkin-Elmer.

Les spectres I.R. ont été enregistrés soit avec
n appareil Unicam, soit avec un appareil Infra-
ord Perkin-Elmer.

Les spectres de masse ont été effectués à
I.C.S.N. sur un appareil Atlas CH_4.

Les spectres de R.M.N. ont été mesurés sur un
ppareil Varian A-60 (60 Mcs). Les solutions étu-
iées avaient une concentration variant entre 6
10 % ; le solvant le plus utilisé était $CDCl_3$.
uelques spectres ont été mesurés dans l'acétone
eutérée et l'acide trifluoracétique. Les déplace-
ents chimiques sont exprimés en cps par rap-
ort à la raie des protons du tétraméthylsilane.
a précision sur la mesure des déplacements chi-
iques et des constantes de couplage est de
5 cps.

L'expérience de double résonance magnétique
ucléaire a été effectuée par le Dr A. Melara (Va-
an A.G., Zurich).

Les mesures de dichroïsme circulaire ont été
fectuées par Mesdemoiselles Hermann et Lutz
la Faculté des Sciences de Strasbourg (labora-
ire du Professeur Ourisson).

Enfin, pour vérifier la pureté des produits, nous avons utilisé la chromatographie sur couche mince. Les chromatoplaques ont été préparées avec l'appareil Desaga (Heidelberg) avec le gel de silice G de Merk ; les plaques ont été révélées en les pulvérisant avec l'acide sulfurique à 50 %, puis en les chauffant au moyen d'une lampe infrarouge.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées en utilisant comme adsorbant l'acide silicique Malinckrodt ou le trisilicate de Magnésium.

II - STRUCTURE DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA GLAUCARUBINONE

HYDROGENATION CATALYTIQUE DE LA GLAUCARUBINE

Une solution de 195 mg de glaucarubine dans 10 cm³ d'alcool à 70 % est agitée dans une atmosphère d'hydrogène en présence de 200 mg de palladium/charbon (10 %). Au bout d'une heure, on observe une absorption de 10 cm³ d'hydrogène. Le produit de la réaction est isolé de la manière habituelle et cristallisé deux fois dans un mélange méthanol-acétate d'éthyle. On obtient 30 mg de cristaux de 3,4-*dihydroglaucarubine*, F = 235-240°, $[\alpha]_D = 0°$ (pyridine).

Analyse $C_{25}H_{38}O_{10}$: Calc. % C 60,22 H 7,68
Tr. 59,95 7,63

SAPONIFICATION DE LA DIHYDROGLAUCARUBINE

250 mg de dihydroglaucarubine sont traités par 2,5 cm³ de NaOH N. On laisse en contact à la température ordinaire pendant 24 heures puis on acidifie avec HCl N. Il se forme un précipité cristallin que l'on essore et recristallise dans le méthanol. On obtient des cristaux biréfringents de 3,4- *dihydroglaucarubol*, F = 277-280°, $[\alpha]_D = 0°$ (pyridine).

Analyse $C_{20}H_{30}O_8$: Calc. % C 60,29 H 7,59
Tr. 59,97 7,27

ACETYLATION DU DIHYDROGLAUCARUBOL

94 mg de dihydroglaucarubol sont traités par 3 cm³ de pyridine et 3 cm³ d'anhydride acétique à la température ordinaire pendant 72 heures. Le produit, isolé de la manière habituelle, est cristallisé deux fois dans un mélange acétone-éther. On obtient 12 mg de cristaux de *pentaacétate de*

3,4 *dihydroglaucarubol* (**112**), F = 130-132°, $[\alpha]_D$ = + 15° (c = 1,23 ; chloroforme).

Analyse $C_{30}H_{40}O_{13}$: Calc. % C 59,20 H 6,62
Tr. 58,93 6,78

ISOLEMENT DE LA GLAUCARUBINE :

L'extraction des graines de *Simaruba glauca* a été effectuée d'après la technique de Ham et coll. (6).

500 g de graines, préalablement broyées et dégraissées, sont mises à extraire par 4 litres d'eau. Le mélange est chauffé à 70° et agité pendant 3 heures. Après addition de célite, le mélange est filtré. Les graines sont remises à extraire une seconde fois dans les mêmes conditions.

Les extraits provenant des deux opérations (8 litres) sont concentrés jusqu'à 3 litres. Après décantation d'un précipité, la solution est concentrée à nouveau jusqu'à 600 cm³. La glaucarubine brute cristallise ; elles est essorée et rincée à l'eau. Une dernière concentration des extraits aqueux fournit une quantité supplémentaire de produit brut.

La glaucarubine brute (environ 6 g) est recristallisée deux fois dans le méthanol. On obtient 1,5 g de paillettes blanches de *glaucarubine* F = 268-270°.

ISOLEMENT DE LA GLAUCARUBINONE :

Les extraits aqueux précédents sont extraits en continu par le chloroforme. Après évaporation du solvant, le résidu (1,4 g) est chromatographié sur 100 g d'acide silicique-célite (3 : 1). Deux élutions de chloroforme contenant 5 % de méthanol éluent 950 mg de produit qui, après cristallisation dans un mélange éther-acétone, fournissent 370 mg de cristaux de *glaucarubinone* (**35**) F = 228-230° $[\alpha]_D$ = + 50° (c = 0,27 ; méthanol).

Analyse $C_{25}H_{34}O_{10}$: Calc. % C 60,72 H 6,93
Tr. 60,91 6,90

Spectre U.V. : λ_{max} = 240 mμ (ϵ = 11 500).

Spectre I.R. : ν (C = O) 1 740 cm^{-1} (δ-lactone), 1 720 cm^{-1} (ester), 1 690 cm^{-1} (cétone conjuguée). ν (C = C) 1 630 cm^{-1}.

ACETYLATION DE LA GLAUCARUBINONE :

130 mg de glaucarubinone sont mis à acétyler dans 2 cm³ d'anhydride acétique et 2 cm³ de pyridine pendant 36 heures à température ordinaire. Après addition d'eau, le produit de la réaction est extrait à l'éther, puis, après évaporation du solvant, chromatographié sur colonne de silicate de Mg-célite (2 : 1).

a) Deux solutions de 18 cm³ de chloroforme éluent 69 mg de produit qui cristallise dans l'éther : il s'agit du *tétraacétate de glaucarubinone* (**37**), F = 190-193° $[\alpha]_D$ = + 44° (c = 1,58 ; méthanol).

Analyse $C_{33}H_{42}O_{14}$: Calc. % C 59,81 H 6,34
Tr. 59,57 6,49

b) Deux élutions de 18 cm³ de chloroforme contenant 1 % de méthanol éluent 33 mg de produit qui cristallise dans un mélange acétone-éther. Il s'agit du *triacétate de glaucarubinone* (**38**) F = 195-198°, $[\alpha]_D$ = + 40° (c = 0,77 ; méthanol).

Analyse $C_{28}H_{40}O_{13}$: Calc. % C 59,99 H 6,50
Tr. 59,93 6,48

SAPONIFICATION DE LA GLAUCARUBINONE :

375 mg de glaucarubinone sont saponifiés par 4 cm³ de NaOH N pendant une nuit à température ordinaire. Après acidification, on extrait le produit de la réaction en continu par le chloroforme et on le cristallise dans le méthanol ; on obtient ainsi 100 mg de *glaucarubolone* (**36**) F = 255-258°, $[\alpha]_D$ = — 26° (c = 0,36 ; pyridine).

Analyse $C_{20}H_{26}O_8$: Calc. % C 60,90 H 6,64
Tr. 61,15 6,70

Spectre U.V. : λ_{max} = 240 mμ (ϵ = 11 000)

Spectre I.R. : ν (C = O) 1 740 cm^{-1} (δ-lactone), 1 690 cm^{-1} (cétone conjuguée); ν (C = C) 1 630 cm^{-1}.

Les eaux-mères de glaucarubolone sont évaporées et le produit résiduel obtenu est distillé sous 15 mm à 90-100° (température du bain d'air) dans un tube à boules. On obtient ainsi des cristaux de *l'acide méthyl-2 hydroxy-2 butyrique*, F = 73-75°.

ACETYLATION DE LA GLAUCARUBOLONE :

43 mg de glaucarubolone sont mis à acétyler dans 1 cm³ d'anhydride acétique et 1 cm³ de pyridine pendant une nuit à température ordinaire. Le produit de la réaction est isolé de la manière habituelle. On obtient, après deux cristallisations dans un mélange acétate d'éthyle-éther, 29 mg de cristaux de *tétraacétate de glaucarubolone* (**109**) F = 234-236°, $[\alpha]_D$ = + 48° (c = 0,71 ; méthanol).

Analyse $C_{28}H_{34}O_{12}$: Calc. % C 59,78 H 6,09
Tr. 59,86 6,06

HYDROGENATION CATALYTIQUE DE LA GLAUCARUBINONE :

200 mg de glaucarubinone, dissous dans 2 cm³ d'alcool absolu, sont agités dans une atmosphère d'hydrogène en présence de 200 mg de palladium/charbon (10 %). Le produit de la réaction, isolé de la manière habituelle, fournit, après deux cristallisations, 34 mg de cristaux biréfringents de *dihydroglaucarubinone* (**90**) F = 233-235°, $[\alpha]_D$ = — 6° (c = 0,86 ; pyridine).

Analyse $C_{25}H_{36}O_{10}$: Calc. % C 60,47 H 7,31
Tr. 60,53 7,24

Spectre I.R. : ν (C = O) large bande à 1 730 cm^{-1}.

OXYDATION DE LA GLAUCARUBINE PAR MnO_2:

250 mg de glaucarubine, dissous dans 23 cm³ de dioxanne, sont agités au contact de 2,56 g de MnO_2 pendant 85 heures à la température ordi-

ire. Après filtration et évaporation du solvant, produit de la réaction est chromatographié sur g d'acide silicique-célite (2 : 1). 100 cm³ de chloforme contenant 4 % de méthanol éluent 122 mg produit qui cristallise dans un mélange éther-étone. On obtient ainsi un produit cristallisé, = 228-230°, qui est identique à la glaucarubione authentique (mêmes spectres I.R. et de M.N.).

ETHYLATION DU GLAUCARUBOL :

2 g de glaucarubol, dissous dans 40 cm³ de diéthylformamide et 15 cm³ d'iodure de méthyle, nt additionnés progressivement de 15 g d'Ag_2O aîchement préparé ; le mélange est agité pennt 24 h à température ordinaire et à l'abri de lumière. On rajoute 15 cm³ d'ICH_3 et on pourit l'agitation pendant 72 heures. Après filtraon et lavage du précipité de IAg au diméthylrmamide puis au chloroforme, on ajoute au trat 120 cm³ d'une solution de CNK à 13 % ur détruire le complexe de l'iodure d'argent et diméthylformamide (102). Après extraction au loroforme et cristallisation du résidu dans ther, on recueille 1,060 g de *tétraméthoxyglaurubol* (**50**) cristallisé, F = 252-254°, $[\alpha]_D$ = 93° (c = 0,60 ; méthanol).

Analyse $C_{24}H_{36}O_8$: Calc. % C 63,70 H 8,02
Tr. 63,34 7,93

ectre I.R. (CCl_4) : ν (C = O) 1 730 cm⁻¹ ; (OH) 3 605 et 3 458 cm⁻¹.

Après évaporation des eaux-mères de ces cristux, on obtient 878 mg de produit que l'on chroatographie sur 66 g d'acide silicique-célite (2 : 1).

a) 180 cm³ d'un mélange benzène-éther (1 : 1) uent 152 mg de produit qui cristallise dans ther. Après recristallisation, on obtient des istaux biréfringents de *pentaméthoxyglaucarubol* (**51**) F = 169-170°, $[\alpha]_D$ = + 62,5° (c = 0,745 ; éthanol).

C. : $\Delta\epsilon_{315}$ = — 1, 227.

Analyse $C_{25}H_{38}O_8$: Calc. % C 64,37 H 8,15
Tr. 64,43 8,28

ectre I.R. : ν (C = O) 1 740 cm⁻¹ (δ -lactone), 725 cm⁻¹ (cétone).

b) 2 élutions de 180 cm³ d'un mélange benzène-her (1 : 1) éluent ensuite 385 mg de produit qui istallise dans un mélange éther-acétone. Il s'agit l'*isotétraméthoxyglaucarubol* (**52**), F = 200-5°, $[\alpha]_D$ = + 84° (c = 0,67 ; méthanol).

Analyse $C_{24}H_{36}O_8$: Calc. % C 63,70 H 8,02
Tr. 63,80 8,13

ectre I.R. (CCl_4) : ν (C = O) 1 720 cm⁻¹ (δ-lacne).
ν (OH) 3 470 cm⁻¹ et 3 265 cm⁻¹.

c) 180 cm³ de benzène-éther (1 : 1) élue ensuite 0 mg de produit qui cristallise dans un mélange étone-éther. Les cristaux obtenus sont du tétréthoxyglaucarubol (**50**).

TRAITEMENT ACIDE DU TETRAMETHOXYGLAUCARUBOL (**50**) :

Une solution de 150 mg de tétraméthoxyglaucarubol dans 4 cm³ de dioxanne est additionnée de 2 cm³ de H Cl, 3 N. On chauffe à ébullition pendant 1 heure. Le produit de la réaction est extrait à l'éther et le résidu (143 mg) est chromatographié sur 11 g d'acide silicique-célite (2 : 1). Il y a eu 11 éluats de 30 cm³.

a) 30 cm³ d'un mélange benzène-éther (9 : 1) éluent 36 mg de produit qui, après cristallisation dans l'éther, fournissent des cristaux qui se subliment à 150° avant de fondre à 177-178°. Il s'agit du *triméthoxyglaucanol* (**32**) $[\alpha]_D$ = + 130° (c = 0,744 ; pyridine).

Analyse $C_{23}H_{30}O_6$: Calc. % C 68,63 H 7,51
Tr. 68,40 7,60

Spectre I.R. : (C = O) 1 730 cm⁻¹.

Ce composé est identique à celui préparé par méthylation du glaucanol (mêmes spectres I.R. et de R.M.N.).

b) 90 cm³ d'un mélange benzène-éther (85 : 15) éluent 71 mg qui, après deux cristallisations dans l éther, fournissent des cristaux biréfringents qui se subliment à 180° et fondent à 193-195°, $[\alpha]_D$ = + 14,3° (c = 0,926 ; méthanol), D. C. : $\Delta\epsilon_{336}$ = — 2,810.

Il s'agit de la *cétone* α,β *-insaturée* (**53**).

Analyse $C_{23}H_{32}O_7$: Calc. % C 65,69 H 7,67
Tr. 65,46 7,80
Calc. % 3 OCH_3 21,20
Tr. 21,31

Hydrogénation catalytique de la cétone α,β -insaturée (**53**) :

50 mg de composé (**53**) dissous dans 1,5 cm³ d'alcool absolu, sont agités dans une atmosphère d'hydrogène en présence de 70 mg de palladium /charbon (10 %). Au bout de 30 mn, on observe une absorption de 4 cm³ d'hydrogène. On isole le produit hydrogéné de la manière habituelle. On obtient après deux cristallisations, 10 mg de cristaux F = 185-187°, $[\alpha]_D$ = + 91,5° (c = 0,752 ; méthanol).
D. C. : $\Delta\epsilon_{316}$ = — 0,066.

Il s'agit de la cétone (**54**).
Analyse : $C_{23}H_{34}O_7$: Calc. % C 65,38 H 8,11
Tr. 65,08 8,12

Spectre I.R. : ν (C = O) 1 730 cm⁻¹.

ACETYLATION DE L'ISOTETRAMETHOXYGLAUCARUBOL (**52**).

Une solution de 75 mg d'isotétraméthoxyglaucarubol (**52**) dans 1,5 cm³ de pyridine est additionnée de 1,5 cm³ d'anhydride acétique et chauffée pendant 3 heures au bain-marie (90°). Le produit est isolé de la manière habituelle et cristallisé dans l'éther. Après deux cristallisations, on obtient 15 mg de prismes biréfringents d'*acétate d'isotétraméthoxyglaucarubol* (**55**) F = 194-197°.

$[\alpha]_D = +67{,}5°$ (c = 0,745 ; méthanol), D.C. : $\Delta\epsilon_{315} = -1{,}07$.

Analyse : $C_{26}H_{38}O_9$: Calc. % C 63,14 H 7,75
Tr. 63,58 7,84

Spectre I.R. : ν(C = O) 1 740 cm^{-1} (δ-lactone) 1 735 cm^{-1} (ester) 1 720 cm^{-1} (cétone).

MONOANHYDROGLAUCARUBOL (**39**) :

1, 400 g de glaucarubol sont additionnés de 140 cm^3 d'HCl 0,1 N. On porte à l'ébullition pendant 20 mn, puis on refroidit rapidement et on extrait en continu par le chloroforme. Le résidu obtenu (1,280 g) est chromatographié sur 120 g d'acide silicique (5 : 1). Il y a eu 9 éluats.

300 cm^3 de chloroforme contenant 5 % de méthanol élue 643 mg de produit qui cristallise dans l'acétate d'éthyle, et qui s'est avéré être du glaucanol (point de fusion et spectre I.R. identiques).

2 élutions de 300 cm^3 de chloroforme-méthanol (95 :5) éluent ensuite 500 mg de produit qui cristallise dans le méthanol sous forme d'aiguilles biréfringentes, F = 265-270°, $[\alpha]_D = +67°$ (c = 1,03 ; pyridine).

Il s'agit du *monoanhydroglaucarubol* (**39**).

Analyse : $C_{20}H_{26}O_7$: Calc. % C 63,48 H 6,93
$C_{20}H_{26}O_7$, $1/2\,H_2O$: Calc. % C 62,01 H 6,97
Tr. 62,16 6,80

Spectre U.V. : $\lambda_{max.}$ = 232 mμ (ϵ = 15 600)

Spectre I.R. : ν (C = O) 1 725 cm^{-1} (δ-lactone) ; ν (C = C) 1 600 cm^{-1} ; ν (OH) 3 300 cm^{-1}.

METHYLATION DE LA GLAUCARUBINE :

1,7 g de glaucarubine sont dissous dans 30 cm^3 de diméthylformamide et 11,3 cm^3 d'iodure de méthyle. A cette solution, on ajoute lentement 11,2 g d'Ag_2O fraîchement préparé. On agite à la température ambiante et à l'abri de l'air pendant 48 h. Après une nouvelle addition de 11 cm^3 d'ICH_3, on poursuit l'agitation pendant 6 h. Après le traitement décrit pour la méthylation du glaucarubol, on isole 1,8 g de produit que l'on dissout dans l'éther. En concentrant la solution éthérée, on obtient 295 mg de cristaux. Après recristallisation dans l'éther, les cristaux obtenus fondent à 202-205°, $[\alpha]_D = +17{,}7°$, (c = 0,705 ; pyridine) ; $[\alpha]_D = +65{,}5°$ (c = 0,926 ; méthanol).

Il s'agit de la *méthoxyglaucarubine C* (**60**).

Analyse $C_{29}H_{44}O_{10}$: Calc. % C 63,02 H 8,03
Tr. 62,94 7,97

Spectre I.R. (nujol) : ν (OH) 3 350 cm^{-1}; ν (C = O) large bande à 1 730 cm^{-1}.

Le résidu (1,45 g) d'évaporation des eaux-mères de ces cristaux est chromatographié sur 100 g d'acide silicique-célite (2 : 1). Il y a eu 10 éluats de 160 cm^3. Les deux derniers éluats (chloroforme-méthanol, 97 : 3) fournissent 564 mg supplémentaires de cristaux de méthoxyglaucarubine C, F = 202-205°.

Les cinq premiers éluats (benzène-éther 4 :1 et 1 : 1) fournissent 900 mg d'une huile épaisse : cette huile a été rechromatographiée sur colonne d'acide silicique et l'on a pu séparer deux fractions donnant chacune une seule tache sur chromatoplaque (solvant : acétate d'éthyle). Ces fractions, qui n'ont pu être amenées à cristalliser, ont été désignées, selon leur ordre d'élution, méthoxyglaucarubines A et B.

Seule la méthoxyglaucarubine A ne présente pas de bande OH dans son spectre I.R.

SAPONIFICATION DE LA METHOXYGLAUCARUBINE C :

a) *Isolement de l'acide* (**63**). Une solution de 303 mg de méthoxyglaucarubine C dans 1 cm^3 de méthanol est chauffée à l'ébullition avec 4 cm^3 de KOH méthanolique N pendant 2 h 30. Après refroidissement, on amène la solution à pH faiblement acide ; le précipité cristallin formé est essoré (162 mg) et recristallisé dans un mélange chloroforme-acétone. On recueille ainsi 155 mg de cristaux, F = 185-189°, $[\alpha]_D = +33°$ (c = 0,528 ; pyridine).

Poids moléculaire calculé : 438 , trouvé par acidimétrie : 475.

Il s'agit de l'*acide* (**63**).

Analyse $C_{23}H_{34}O_8$: Calc. % C 62,99 H 7,82
Tr. 63,21 7,70

L'acide (63), estérifié par un excès de diazométhane, fournit, après deux cristallisations dans l'éther, *l'ester* (**64**) F = 209-212° $[\alpha]_D = +32{,}9°$ (c = 0,528 ; pyridine).

Analyse $C_{24}H_{36}O_8$: Calc. % C 63,70 H 8,02
Tr. 63,21 7,70

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e 452.

b) *Triméthoxyglaucarubol :* Le filtrat obtenu après séparation des cristaux de l'acide (**63**) est extrait en continu par le chloroforme. On isole ainsi 105 mg de produit qui cristallise dans l'éther et, après recristallisation dans un mélange acétone-éther, on recueille 35 mg de cristaux de *triméthoxyglaucarubol* (**65**), F = 255-260°, $[\alpha]_D = +30°$ (c = 1,3 ; pyridine).

Analyse : $C_{23}H_{34}O_8$: Calc. % C 62,99 H 7,82
Tr. 62,86 7,83

Spectre I.R. : ν (OH) double bande vers 3 300 cm^{-1}, ν (C = O) 1 738 cm^{-1} (δ-lactone)

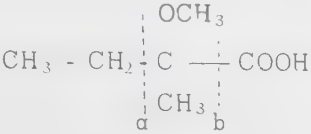
c) *Isolement de l'acide méthyl-2 méthoxy-2 butyrique :* 98 mg de méthoxyglaucarubine (**60**) dissous dans 2 cm^3 de méthanol sont saponifiés par 2 cm^3 de Na OH, N à l'ébullition pendant 2 h.

Après acidification par HCl 0,1 N, on essore les cristaux formés (composés **63** et **65**). Le filtrat est extrait en continu par l'éther et le résidu est distillé dans un tube à boules. On obtient ainsi une huile distillant sous 15 mm à 90-100° (T° du bain

l'air). Poids moléculaire calculé : 132 ; trouvé par acidimétrie : 152.

Analyse $C_6H_{12}O_3$: Calc. % OCH_3 11,38
Tr. 11,25

Son spectre de masse montre des pics à m/e 103 et à m/e 87, correspondant respectivement aux fragmentations (a) et (b).



Spectre de R.M.N. : singulets à 200 cps (OCH_3) et à 86 cps (C-CH_3), triplet centré à 53 cps ($\underline{CH_3}$ - CH_2 -), quadruplet centré à 110 cps (- $\underline{CH_2}$ - CH_3) et signal élargi vers 440 cps (- COOH).

II - STEREOCHIMIE DE LA GLAUCARUBINE ET DE LA GLAUCARUBINONE

ISOGLAUCANOLS A ET D

1,150 g de glaucanol sont chauffés avec 37 cm³ de NaOH N au bain-marie bouillant pendant 30 mn. Après avoir laissé au contact pendant 72 h, on acidifie avec SO_4H_2 N et on extrait le produit en continu par le chloroforme. On obtient ainsi 1,130 g de produit que l'on chromatographie sur 82 g d'acide silicique-célite (2 : 1). Il y a eu 6 éluats de 240 cm³.

a) 240 cm³ de chloroforme contenant 4 % de méthanol éluent 830 mg de produit qui, après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, fournissent 468 mg de cristaux biréfringents d'*isoglaucanol A* (72) F = 215-220°, $[\alpha]_D$ = + 40,5° (c = 0,69 ; pyridine) ; $[\alpha]_D$ = 0 (méthanol).

Analyse $C_{20}H_{24}O_6$: Calc. % C 66,65 H 6,71
Tr. 66,59 6,73

b) 240 cm³ de chloroforme contenant 4 % de méthanol éluent ensuite 229 mg de produit que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi de gros cristaux d'*isoglaucanol D* (77), F = 230-235°, $[\alpha]_D$ = — 49,6° (c = 0,75 ; méthanol) ; $[\alpha]_D$ = — 27,8° (c = 0,75 ; pyridine).

Analyse $C_{20}H_{24}O_6$: Calc. % C 66,65 H 6,71
Tr. 66,56 6,63

TRAITEMENT ALCALIN DE L'ISOGLAUCANOL A ET DE L'ISOGLAUCANOL D

10 mg d'isoglaucanol A, dissous dans 0,5 cm³ de Na OH N, sont chauffés pendant une demi-heure au bain-marie bouillant. Après refroidissement et acidification de la solution, le produit est extrait en continu par $CHCl_3$. On obtient, après évaporation du solvant, un résidu dont la chromatographie sur couche mince [gel de silice G, Merck ; solvant : chloroforme-méthanol (9 : 1)] montre deux taches principales ayant respectivement même Rf que l'isoglaucanol A et que l'isoglaucanol D.

10 mg d'isoglaucanol D, traités dans les mêmes conditions, fournissent un mélange d'isoglaucanols A et D dont la chromatographie sur couche mince révèle qu'il est identique à celui obtenu à partir de l'isoglaucanol A.

ACETYLATION DE L'ISOGLAUCANOL A (72)

a) *Diacétate d'isoglaucanol A* (73) : 100 mg d'isoglaucanol A (72) dissous dans 3 cm³ de pyridine, sont additionnés de 3 cm³ d'anhydride acétique. On laisse en contact pendant 60 h à la température ordinaire. Le produit de la réaction, isolé de la manière habituelle, est chromatographié sur 6 g de silicate de Mg. Les fractions éluées par le benzène et le mélange benzène-éther (9 : 1) sont réunies et recristallisées deux fois dans l'éther. On obtient ainsi 73 mg de cristaux de *diacétate* (73). F = 220-222°, $[\alpha]_D$ = + 48° (c = 0,87 ; méthanol).

Analyse $C_{24}H_{28}O_8$: Calc. % C 64,85 H 6,35
Tr. 64,04 6,34

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e = 444.

b) *Triacétate d'isoglaucanol A* (74) : 99 mg d'isoglaucanol sont additionnés de 3 cm³ d'anhydride acétique et d'une pincée d'acétate de sodium fondu. Après chauffage pendant 2 h., on ajoute de l'eau et on isole de la manière habituelle 138 mg de produit qui est chromatographié sur 4,5 g de silicate de Mg-célite (2 : 1). 13,5 cm³ de chloroforme éluent 85 mg de produit qui cristallisent dans un mélange benzène-éther sous forme de prismes biréfringents présentant un double point de fusion : F = 165-170° et F = 244-246° ; $[\alpha]_D$ = +60° (c = 0,55 ; méthanol).

Analyse $C_{26}H_{30}O_9$: Calc. % C 64,18 H 6,22
Tr. 63,92 5,95

Spectre U.V. : pas de maximum au-dessus de 210 mμ; les eaux-mères de ces cristaux montrent une absorption à 240 mμ

c) *Triacétate d'isoglaucanol A* (75) : 300 mg d'isoglaucanol A sont dissous dans 12 cm³ d'anhydride acétique contenant 1% de ClO_4H. On laisse en contact pendant 18 h à température ambiante. Après addition d'eau, on isole le produit de la manière habituelle. On obtient 380 mg de résidu que l'on chromatographie sur 45 g d'acide silicique-célite (2 : 1). Il y a eu 16 éluats. 135 cm³ de benzène-éther (1 : 2) éluent 96 mg de produit qui n'a pas été amené à cristalliser ; la chromatographie sur couche mince de ce produit (solvant $CHCl_3$ contenant 3% de méthanol) montre une seule tache. Il s'agit du *triacétate d'isoglaucanol A* (75) $[\alpha]_D$ = +38,7° (c=0,62 ; méthanol) ; D.C. : $\Delta\epsilon_{300}$ = +0.24.

Spectre I.R. : absence de bande OH.

ACETYLATION DE L'ISOGLAUCANOL D :

80 mg d'isoglaucanol D sont acétylés par l'anhydride acétique à l'ébullition, en présence d'une pincée d'acétate de sodium fondu. Le produit de la réaction, isolé de la manière habituelle, fournit,

après cristallisation dans un mélange éther-acétone, des prismes de *triacétate d'isoglaucanol* D (**78**), F=246-250°.

Analyse $C_{26}H_{30}O_9$: Calc. % C 64,18 H 6,22
Tr. 63,96 6,47

PREPARATION D'ISOGLAUCANOL A DEUTERE :

Une solution de 285 mg d'isoglaucanol A dans 11 cm³ de Li OD N est chauffée au bain-marie bouillant pendant 3/4 h. La solution refroidie est acidifiée par DCl 5 N, puis on extrait le produit de la réaction en continu par le chloroforme. La chromatographie du résidu sur acide silicique fournit 250 mg de produit qui, après cristallisation, fournit 60 mg de cristaux d'isoglaucanol A, F=215-220°. Ces cristaux sont ensuite acétylés (1 cm³ de pyridine ; 1 cm³ d'anhydride acétique) en diacétate (**73**).

Le spectre de masse de ce diacétate montre un pic moléculaire à m/e=447.

ISOGLAUCANOL C (**69**) :

Une solution de 54 mg de glaucanol dans 71 cm³ de pyridine est chauffée à reflux pendant 1 h. On évapore ensuite la pyridine sous vide et le produit résiduel est cristallisé dans l'acétate d'éthyle ou dans le chloroforme additionné de méthanol. On obtient ainsi 35 mg de cristaux, F=218-220°, $[\alpha]_D$ =+246° (c=0,665 ; pyridine), D.C. : $\Delta\epsilon_{245}$ =+1,22; $\Delta\epsilon_{300}$ =+2,72.

Analyse $C_{20}H_{24}O_6$: Calc. % C 66,65 H 6,71
Tr. 66,47 6,61

Spectre U.V : λ_{max} =267 mμ (ε=505);
λ_{max} =278 mμ (ε=453)

Spectre I.R. (nujol) : ν (C=O) 1 720 cm-¹ et 1 750 cm-¹.

DEUTERATION DE L'ISOGLAUCANOL C :

L'isoglaucanol C monodeutéré en position 9 est obtenu de la même manière à partir d'une solution de glaucanol dans la pyridine contenant 1% de D_2O.

TRIACETATE D'ISOGAUCANOL C (**70**) :

Une solution de 113 mg d'isoglaucanol C dans 2 cm³ de pyridine est additionnée de 2 cm³ d'anhydride acétique. Après un contact de 25 h, on décompose l'anhydride acétique par l'eau. Après cristallisation dans le benzène, ou dans un mélange de benzène et d'éther, on obtient 90 mg de cristaux (hexagones) biréfringents, F=244-248° ; $[\alpha]_D$ =+158°, (c=0,632 ; chloroforme), D.C. : $\Delta\epsilon_{298}$ =+5,04.

Analyse $C_{26}H_{30}O_9$: Calc. % C 64,18 H 6,22 3 CH_3(CO) 9,26
Tr. 64,42 6,42 9,86

L'isoglaucanol C laissé en contact avec l'anhydride acétique et la pyridine pendant 75 h, conduit au tétraacétate de glaucanol (**21**) (spectres U.V., I.R. et R.M.N. identiques).

ACIDE ISOGLAUCANOLIQUE (**81**) :

On dissout 262 mg d'isoglaucanol C dans 9 cm³ de dioxanne et 5 cm³ d'eau. On ajoute à cette solution 938 mg d'acide periodique et on laisse en contact pendant 3 jours. Après dilution avec de l'eau et extraction par le chloroforme en continu, on isole 274 mg de produit. Par cristallisation dans le chloroforme additionné d'éther on obtient 169 mg de cristaux (aiguilles), F=287-292°.

Analyse $C_{20}H_{22}O_6$: Calc. % C 67,02 H 6,19
Tr. 66,53 6,10

Poids moléculaire calculé 358 ; trouvé par acidimétrie : 372.

Spectre I R : (C=O) 1 783 cm-¹ (γ-lactone)
1 747 cm-¹ (carboxyle)

L'acide isoglaucanolique est également obtenu par oxydation de l'isoglaucanol A par IO_4Na.

ISOGLAUCANOLATE DE METHYLE (**82**) :

78 mg d'acide isoglaucanolique dissous dans 2 cm³ de méthanol sont traités par un excès d'une solution éthérée de diazométhane. Le produit isolé de la manière habituelle, est recristallisé dans le méthanol. On obtient des hexagones biréfringents qui se subliment à partir de 220° avant de fondre à 255-257° ; $[\alpha]_D$ = —250° (c=0,71 ; chloroforme).

Analyse $C_{21}H_{24}O_6$:
Calc. % C 67,73 H 6,50 OCH_3 8,35
Tr. 67,77 6,63 8,86

Spectre de masse : pic moléculaire à m/e=372.

Spectre I.R. : ν (C=O) 1 783 cm-¹ (γ-lactone)
1 750 cm-¹ (ester).

ANHYDRIDE (**83**) :

58 mg d'acide isoglaucanolique sont additionnés de 1,8 cm³ d'anhydride acétique. On chauffe à reflux pendant 3 h. Après addition d'eau pour décomposer l'anhydride acétique, on isole de la façon habituelle 66 mg de produit. Par cristallisation dans un mélange chloroforme-éther, on obtient des cristaux F=270-275°, $[\alpha]_D$ = —248° (c=1,2 ; chloroforme).

Analyse $C_{22}H_{24}O_7$: Calc. % C 65,99 6,04
Tr. 65,88 6,15

Spectre I.R. : pas de bande OH ; ν (C=O) 1 781 cm-¹ (γ-lactone) ; 1 827 cm-¹ et 1 757 cm-¹ (anhydride).

ACETAL NOR-GLAUCANOLIQUE (**28**) :

208 mg d'aldéhyde-formiate (**26**) préparé selon (**49**), sont dissous dans 6 cm³ de méthanol. On ajoute à cette solution 3 cm³ de ClH N et on fait bouillir à reflux pendant 1 h. On laisse en contact à température ordinaire pendant 12 h, puis on chasse le méthanol sous vide en ajoutant de l'eau pour maintenir le volume constant. On essore alors les

ristaux formés (80 mg) que l'on recristallise dans éther. On obtient ainsi 57 mg de cristaux, F= 33-185°, $[\alpha]_D = -106°$ (c=0,77 ; méthanol).

L'extraction du filtrat aqueux par le chloroforme fournit une quantité supplémentaire de ces ristaux.

Analyse

$C_{19}H_{22}O_4$, 1/2 H_2O	Calc.	C 70,57	H 7,17
$C_{19}H_{22}O_2$:	Calc. %	C 72,59	H 7,05
	Tr.	70,30	7,39

ACETYLATION DE L'ACETAL NOR-GLAUCANOLIQUE

Une solution de 50 mg d'acétal nor-glaucanolique (**28**) dans 1 cm³ de pyridine et 2 cm³ d'anhydride acétique est laissée à température ordinaire pendant 3 jours. Après addition d'eau pour décomposer l'anhydride acétique, on isole de façon habituelle 31 mg de cristaux d'*acétate*(**29**), F=144-146°; D.C. $\Delta\epsilon_{298} = -0,588$; $\Delta\epsilon_{333} = +0,188$.

Analyse $C_{21}H_{24}O_5$: Calc. % C 70,76 H 6,79
Tr. 70,80 6,84

ACETAL NOR-GLAUCANOLIQUE DEUTERE (**28**) :

80 mg d'acétate de formiate (**27**) sont dissous dans 4 cm³ de dioxanne. On ajoute à cette solution 1,8 cm³ de D_2O et 0,5 cm³ de DCl 5,6 N. On porte à ébullition pendant 2 heures, puis on laisse en contact pendant 12 heures à température ordinaire. On chasse le dioxanne en évaporant sous vide et en ajoutant D_2O pour maintenir le volume constant. Les cristaux formés, F = 183-185° (25 mg) sont essorés. Le spectre de R.M.N. de ces cristaux indique l'incorporation de deux deutérium en C_{14} et C_9.

L'acide chlorhydrique DCl utilisé au cours de cette réaction a été préparé en faisant agir D_2O sur de l'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. Le gaz chlorydrique DCl formé est receuilli dans un flacon barboteur contenant D_2O.

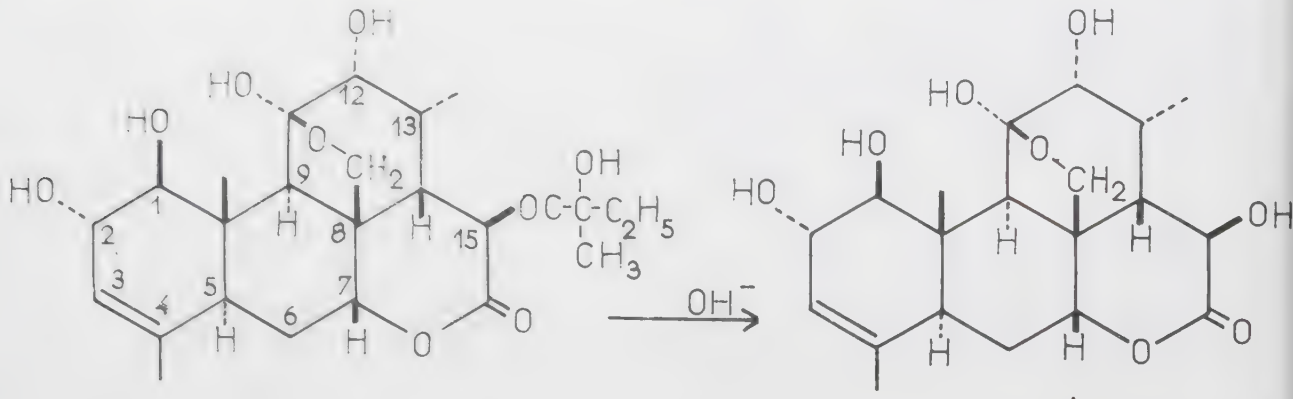
RÉSUMÉ

La *glaucarubine* et la *glaucarubinone* sont deux principes amers isolés de *Simaruba glauca*. La glaucarubine a certaines propriétés thérapeutiques et elle est notamment utilisée comme amœbicide.

Après avoir contribué à déterminer la formule plane de ces composés, nous avons pu établir leur stéréochimie.

Nous avons montré que la *glaucarubine* $C_{25}H_{36}O_{10}$ et la *glaucarubinone* $C_{25}H_{34}O_{10}$ avaient respectivement les formules (I) et (II). Nous avons attribué à leurs produits d'hydrolyse alcaline, le *glaucarubol* et la *glaucarubolone*, respectivement les formules (III) et (IV). Le traitement acide du glaucarubol conduit au *glaucanol* auquel nous avons assigné la formule (V).

Nous ne résumerons ici que les principaux résultats qui ont permis la détermination de la stéréochimie de la glaucarubine et de la glaucarubinone.

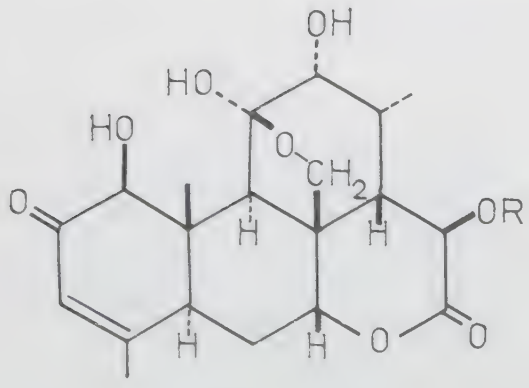


(I)

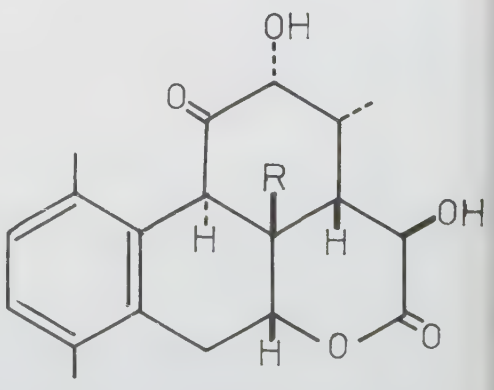
(III)

OH^-

H^+



(II) $R = C_2H_5\overset{\overset{OH}{|}}{C}\text{-}CO$ $\overset{|}{CH_3}$ (IV) $R = H$



(V) $R = CH_2OH$

A - STEREOCHIMIE DE LA GLAUCARUBINE

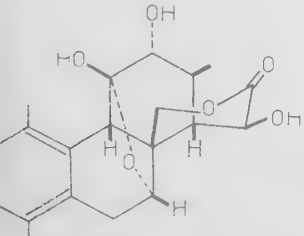
Le glaucarubol (III) possède au total 12 centres ymétriques. La stéréochimie de plusieurs de ces ntres a pu être déterminée grâce à l'étude profondie du glaucanol (V) et de ses dérivés. ous avons montré que le glaucarubol et le glau-nol ont la même stéréochimie de tous les cen-es qui leur sont communs. En effet, la méthyla-on du glaucarubol (III) conduit au *tétraméthoxyglaucarubol*, méthoxylé en C_2, C_{11}, C_{12} et C_{15}, ui fournit par traitement acide le *triméthoxyglaucanol*, méthoxylé en position 11, 12 et 15, identique produit de méthylation directe du glaucanol V).

1° — CONFIGURATION DES CENTRES C_7, C_8 T C_9

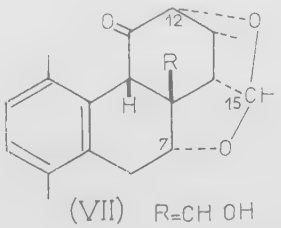
C'est essentiellement grâce à l étude comparati-du glaucanol et de ses isomères que la configu-tion de ces centres a pu être déterminée.

Le glaucanol s'isomérise facilement en milieu al-lin. Plusieurs isomères cristallisés ont été obte-us ; nous avons établi la structure de deux d'en-e eux, que nous avons appelés *isoglaucanols A C*.

ISOGLAUCANOL A : les résultats obtenus au ours de l'étude des produits d'acétylation de l'iso-aucanol A nous conduisent à proposer pour ce-i-ci la formule (VI). Dans celle-ci, la lactone se eferme sur l'alcool primaire et la cétone en posi-on 11 forme un hémiacétal avec l'hydroxyle en 7. a formation de ce dernier implique une jonction s des cycles B et C. Si l'on attribue, par conven-



(VI)



(VII) R=CH OH

on, la configuration β au groupement $-CH_2-O$ en la formation de l'hémiacétal entre C_7 et C_{11} im-ique une configuration α de la liaison C_7-O. Nous vons montré, par des expériences de deutération, ue seuls les centres C_9, C_{12} et C_{13} étaient épi-érisables au cours de la préparation de l'isoglau-nol A. On peut, par conséquent, conclure que les *ntres C_7 et C_8 du glaucanol*, et partant *du glau-rubol, ont une configuration 7 β H et 8 β.*

ISOGLAUCANOL C : Nous avons pu montrer qu'il e diffère du glaucanol que par la configuration u centre C_9. Par ailleurs, nous avons trouvé que oxydation periodique des isoglaucanols A et C nduisait au même produit, *l'acide isoglaucano-que*. Ce résultat montre que les isoglaucanols A et C ont la même jonction des cycles B et C (cis). Il s'ensuit que cette jonction est trans dans le glaucanol qui a, par conséquent, la configuration *9 α H*. Nous avons montré que le centre C_9 ne s'est pas épimérisé au cours de l'aromatisation du cycle A du glaucarubol, qui a, par conséquent, la configuration *9 α H*.

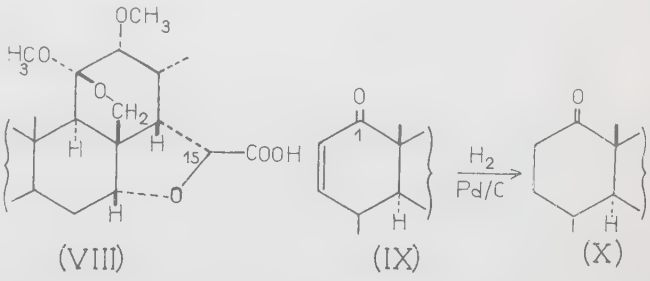
2° — CONFIGURATION DU CENTRE C_{12}

ACETAL NOR-GLAUCANOLIQUE : la stéréochimie du centre C_{12} ressort de l'étude d'un dérivé de dégradation du glaucanol, l'acétal nor-glaucanolique, pour lequel nous avons proposé la formule (VIII). L'obtention de ce produit impose à la liaison C_{12}-O d'avoir la même orientation que C_7-O et, par conséquent, d'être α. *L'OH en position 12, dans le glaucanol et dans le glaucarubol a donc la configuration α.*

L'étude détaillée des produits de méthylation de la glaucarubine et du glaucanol a permis de préciser la configuration des autres centres asymétriques de la glaucarubine.

3° — CONFIGURATION DES CENTRES C_{14} ET C_{15}

La méthylation de la glaucarubine conduit à la *méthoxyglaucarubine*, méthoxylée en C_2, C_{11}, C_{12} et sur le groupement hydroxy-2 méthyl-2 butyryle. La saponification de ce dérivé a conduit à un *acide* dont nous avons pu établir la formule (VIII).



(VIII) (IX) (X)

La formation de l'éther cyclique entre C_7 et C_{15} nécessite la configuration α de la liaison C_{14}-C_{15} dans la méthoxyglaucarubine et dans la glaucarubine.

Dans les spectres de R.M.N. de la plupart des dérivés de la glaucarubine, les protons H_{14} et H_{15} sont couplés avec une forte constante de couplage qui implique une conformation diaxiale de ces deux protons et, par conséquent, une configuration α *du groupement acyle en C_{15}*.

4° — CONFIGURATION DU CENTRE C_{13}

La configuration 13 βH est déduite de l'examen comparatif des déplacements chimiques du méthyle en C_{13} dans de nombreux dérivés ayant des substituants différents en 8 et 15. Les variations observées montrent que la fréquence de résonance de ce méthyle dépend essentiellement de la natu du substituant en C_{15} ce qui est en accord avec la configuration β de l'hydrogène H_{13}.

5° — CONFIGURATION DES CENTRES C_1, C_2, C_5 ET C_{10}

Par traitement acide du tétraméthoxyglaucarubol, nous avons isolé la *cétone* (IX) qui, par hydrogénation, conduit à la *cétone* (X). L'effet Cotton de cette dernière est identique à celui des céto-1 stéroïdes 5 α. La glaucarubine a donc le même enchaînement *trans-anti-trans* et *même configuration absolue que les stéroïdes 5 α*.

L'alcool secondaire en C_1 du tétraméthoxyglaucarubol est stériquement encombré : il est, en effet, inerte vis-à-vis des réactifs d'acétylation, d'oxydation et de méthylation ; le très fort encombrement stérique de cet OH n'est compatible qu'avec une configuration β.

Enfin, la forte constante de couplage entre H_1 et H_2 indique que les deux protons sont diaxiaux. L'OH en 2 est par conséquent α.

B - STEREOCHIMIE DE LA GLAUCARUBINONE

Nous avons pu rattacher la glaucarubinone à la glaucarubine par oxydation allylique de celle-ci au moyen de MnO_2. *La glaucarubinone a*, par conséquent, *la même stéréochimie que la glaucarubine.*

ETUDE DES SPECTRES DE R.M.N. DES DERIVES DE LA GLAUCARUBINE

Au cours de ce travail, une quarantaine de dérivés cristallisés de la glaucarubine et de la glaucarubinone ont été préparés ; l'étude détaillée de leurs spectres de R.M.N. a apporté des renseignements importants sur la stéréochimie et sur la conformation de ces molécules. De plus, certains déplacements dia- ou paramagnétiques dus à des groupements oxygénés (OH, OCH_3 OAc et CO) ont pu être mis en évidence. Enfin l'analyse de ces spectres pourrait rendre plus aisée l'identification de nouveaux composés naturels, susceptibles d'être rangés dans la famille des principes amers des Simarubacées.

BIBLIOGRAPHIE

1) F.-L. WINCKLER, Rep. Pharm., 1835, **4**, 85.

2) E. P. CLARK, J. amer. chem. Soc., 1937, **59**, 2 511.

3) R. J. S. BEER, B. G. DUTTON, D. B. G. JAQUISS, A. ROBERTSON et W.E. SAVIDGE, J. chem. Soc., 1956, p. 4850.

4) Z. VALENTA, S. PAPADOPOULOS et C. PODESVA, Tetrahedron, 1961, **15**, 100 ; R. M. CARMAN et A D. WARD, Austral. J. Chem., 1962, **15**, 807.

5) Z. VALENTA, A. H. GRAY, D. E. ORR S. PAPADOPOULOS et C. PODESVA, Tetrahedron, 1962, **18**, 1433.

6) A. HAM, H. M. SCHAFER, R. G. DENKEWALTER et N. G. BRINK, J. amer. chem. Soc., 1954, **76**, 6066.

7) J. N. SHOOLERY et M. T. ROGERS, J. amer. chem. Soc., 1958, **80**, 5121.

8) C.N. BANWELL et N. SHEPPARD, Disc. Farad. Soc., 1962, p. 115 ; J. PARELLO, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 2033.

9) J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER et H. J. BERNSTEIN, High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance, Mc Graw Hill, 1959.

10) R. J. ABRAHAM et H.J. BERNSTEIN, Can. J. Chem., 1961, 39, 216.

11) A. L. BLOOM et J. N. SHOOLERY, Phys. Rev. 1955, **97**, 1261.

12) R. FREEMAN, Mol. Phys., 1962, 5, 499.

13) R. FREEMAN et W. A. ANDERSON, J. Chem. Phys., 1962, **37**, 2 053.

14) S. K. BALASUBRAMANIAN, D. H. R. BARTON et L. M. JACKMAN, J. chem. Soc., 1962, p. 4816.

15) R. HENDERSON, R. McCRINDLE, K. H. OVERTON et A. MELERA, Tetrahedron Letters, 1964, p. 3969.

16) H. IMMER, J. POLONSKY, R. TOUBIANA et HO DAC AN, Tetrahedron, 1965, sous presse.

17) H. J. BERNSTEIN et N. SHEPPARD, J. Chem. Phys., 1962, **37**, 3012.

18) M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 1959, **31**, 1 278.

19) H. CONROY dans R. A. RAPHAEL, E. C. TAYLOR et H. WYNBERG « Advances in Organic Chemistry : Methods and Results », Vol. 2, Interscience Publishers, Inc., New York, N. Y., 1960, pp. 310-311.

20) M. KARPLUS, J. amer. chem Soc., 1963, **85**, 2870.

21) K. L. WILLIAMSON, J. amer. chem. Soc., 1963, **85**, 516.

22) P. LASZLO et P. V. R. SCHLEYER, J. amer. chem. Soc., 1963, **85**, 2709.

23) D. H. WILLIAMS et N. S. BHACCA, J. amer. chem. Soc., 1964, **86**, 2742.

24) O. L. CHAPMAN, J. amer. chem. Soc., 1963, **85** 2014 ; G.V. SMITH et H. KRILOFF, ibid., 1963, **85**, 2016 ; P. LASZLO et P. V. R. SCHLEYER, ibid., 1963, **85**, 2017.

25) N. JONNANTHAN, S. GORDON et B.P. DAILEY, J. Chem. Phys., 1963, **36**, 2443.

26) R.U. LEMIEUX, R.K. KULLNIG, H.J. BERNSTEIN et W.G. SCHNEIDER, J. amer. chem. Soc, 1958, **80**, 6098.

27) R.U. LEMIEUX et J.W. LOWN, Can. J. Chem., 1964, **42**, 893.

28) F.A.L. ANET, R.A.B. BANNARD et L.D. HALL, Can. J. Chem., 1963, **41**, 2331.

29) P.W.K. WOO, H.W. DION et L.F. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., 1962, **84**, 1066.

30) L.D. HALL et L.F. JOHNSON, Tetrahedron, 1964, **20**, 883.

31) J.I. MUSHER, J. amer. chem. Soc., 1961, **83** 1146.

32) R.J. ABRAHAM et J.S.E. HOLKER, J. chem. Soc., 1963, p. 806.

33) K.L. WILLIAMSON et W.S. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., 1961, **83**, 4623.

34) R.J. ABRAHAM et McLAUCHLAN, Mol. Phys., 1962, **5**, 513.

35) S. STERNHELL, Rev. Pure and Appl. Chem., 1964, **14**, 15.

36) S. ALEXANDER, J. Chem. Phys., 1960, **32**, 1700.

37) D. J. COLLINS, J.J. HOBBS et S. STERNHELL, Aust. J. Chem., 1963, **16**, 1030.

38) P. LASZLO et P.V.R. SCHLEYER, J. amer. chem. Soc., 1964, **86**, 1171 ; voir aussi E.I. SNYDER et B. FRANZUS, J. amer. chem. Soc., 1964, **86**, 1166.

39) M. BARFIELD, J. Chem. Phys., 1964, **41**, 3825.

40) H. ROTTENDORF et S. STERNHELL, Austral. J. Chem., 1964, **17**, 1315.

41) J. MEINWALD et A. LEWIS, J. amer. chem Soc., 1961, **83**, 2769.

42) A. RASSAT, C.W. JEFFORD, J.M. LEHN et B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1964, p. 233.

43) Y. OSAWA et N. NEEMAN, J. amer. chem. Soc., 1963, **85**, 2857.

44) P. LASZLO et J.I. MUSHER, Bull. Soc. Chim. 1964, p. 2558.

45) J. POLONSKY et A. GAUDEMER, Bull. Soc. Chim., 1961, p. 1432.

46) A. GAUDEMER et J. POLONSKY, Phytochemistry, 1965, **4**, 149.

47) J. POLONSKY, C. FOUQUEY et A. GAUDEMER, Bull. Soc. Chim. 1962, p. 1255.

48) J. POLONSKY, C. FOUQUEY et A. GAUDEMER, Bull. Soc. Chim., 1963, p. 169.

49) J. POLONSKY, C. FOUQUEY et A. GAUDEMER, Bull. Soc Chim., 1964, p. 1818.

50) E. J. BAILEY, J. ELKS, J.F. OUGHTON et L. STEPHENSON, J. chem. Soc., 1961, p. 4535.

51) S.P. BAKSHI et E.E. TURNER, J. chem. Soc., 1961, p. 168.

52) A. GAUDEMER, J. POLONSKY et E. WENKERT, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 407.

53) K. BOWDEN, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES et B.C.L. WEEDON, J. chem. Soc., 1946, p. 39.

54) P. FLEURY et J. LANGE, J. Pharm. Chim., 1933, **17**, 107.

55) R. KUHN, H. TRISCHMANN et L. LOW, Angew. Chem., 1955, **67**, 32.

56) J. POLONSKY, C. FOUQUEY et A. GAUDEMER, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 1827.

57) O. MANCERA, G. ROSENKRANZ et F. SONDHEIMER, J. chem. Soc., 1953, p. 2189.

58) EEGRIWE, Z. anal. Chem., 1957, 22, 110.

59) H. DANNENBERG et H.G. NEUMAN, Ann., 1961, **646**, 148.

60) J. POLONSKY, Bull. Soc. Chim., 1959, p. 1546.

61) a) J. POLONSKY, J. ZYLBER et R.O.B. WIJESEKERA, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 1715.
b) J. ZYLBER, J. POLONSKY et C. MITRA, Ibid., 1963, p. 1322.
c) J. ZYLBER et J. POLONSKY, Ibid., 1964, p. 2016.

62) a) T.A. GEISSMAN et G.A. ELLESTAD, Tetrahedron Letters, 1962, p. 1083.
b) T.A. DAVIDSON, T.R. HOLLANDS et P. De MAYO, Ibid., 1962, p. 1089.

63) L.P. KUHN, J. amer. chem. Soc., 1952, **74**, 2192.

64) L. M. JACKMAN, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon, Londres, 1959, p. 55.

65) W. MOFFIT, R.B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et C. DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1961, **83**, 4013.

66) S. BORY, M. FETIZON, et P. LASZLO, Bull. Soc. Chim., 1963, p. 2310.

67) P. CRABBE, Tetrahedron, 1964, **20**, 1211.

68) C. DJERASSI, « Optical Rotatory Dispersion », McGraw Hill, New York, 1960, p. 42.

69) G. KARTHA, D.J. HAAS, H.M. SCHAFFER et K. KAISTHA, Nature, 1964, **202**, 389.

70) G. KARTHA et D.J. HAAS, J. amer. chem Soc., 1964, **86**, 3630.

71) a) J. POLONSKY, Bull. Soc. Chim., 1959, p. 1546.
b) J. POLONSKY, Proc. chem. Soc., 1964, p. 292.

72) W.A.C. BROWN et G.A. SIM, Proc. chem. Soc., 1964, p. 293.

73) D. ARIGONI, D.H.R. BARTON, E.J. COREY et O. JEGER, Experientia 1960, **16**, 41.

74) J.B.-son BREDENBERG, Chem. Ind., 1964, p. 73.

75) D.L. DREYER, Experientia, 1964, **20**, 297.

76) P. WIELAND, K. HEUSLER et A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1958, **41**, 1561.

77) J.S. BARAN, J. Org. Chem., 1964, **29**, 527.

78) M.F. CLARKE et L.N. OWEN, J. chem. Soc., 1950. p. 2108.

79) C.W. JEFFORD et B. WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1963, p. 1981.

80) S.A. SIMPSON, J.F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. von EUW, O. SCHINDLER et T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1954, **37**, 1163.

81) F.A. ANET, Can. J. Chem., 1961, **39**, 2262.

82) R.F. ZÜRCHER, Helv. Chim. Acta, 1961, **44**, 1380.

33) R.F. ZÜRCHER, Helv. Chim. Acta, 1963, **46**,2054.
34) A.I. COHEN et S. ROCK, Steroids, 1964, **3**, 243.
35) N. BHACCA et D.H. WILLIAMS, « Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic Chemistry », Holden-Day, San Francisco, 1964, p. 110.
86) Réf. 64, p. 123.
87) L. CROMBIE et J.W. LOWN, Proc. chem. Soc., 1961, p. 299.
88) L.M. JACKMAN et R.H. WILEY, J. chem. Soc., 1960, p. 2881 et 2886.
89) W.A. AYER, R. HAYATSU, P. de MAYO, S.T. REID et J.B. STOTHERS, Tetrahedron Letters, 1961, p. 648.
90) K. TORI et T. KOMENO, Tetrahedron, 1965, **21**, 309.
91) F.A.L. ANET, J. amer. chem. Soc., 1962, **84**, 3767 et les références citées dans cet article.
92) a) J. TADANIER, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1744.
b) J.F. BAGLI, P.F. MORAND et R. GAUDRY, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1207.
93) P. YATES et A. G. SZABO, Tetrahedron Letters, 1965, p. 485
94) M. SCHÜPBACH et Ch. TAMM, Helv. Chim. Acta, 1964, **47**, 2226.
95) K.L. WILLIAMSON, C.A. LANFORD et C.R. NICHOLSON, J. amer. chem. Soc., 1964,, **86**, 762.
96) M. BARFIELD et D.M. GRANT, J. amer. chem. Soc., 1963, **85**, 1899.
97) Réf. 85, p. 56.
98) H.S. GUTOWSKY, M. KARPLUS et D.M. GRANT, J. Chem. Phys., 1959, **31**, 1278.
99) a) Y. KAWAZOE, Y. SATO, M. NATSUME, H. HASEGAWA, T. OKAMOTO et K. TSUDA, Chem. Pharm. Bull., 1962, **10**, 338.
b) T. OKAMOTO et Y. KAWAZOE, Chem. Pharm. Bull., 1963, **11**, 643.
00) Y. C. LEE et C.E. BALLOU, Biochemistry, 1965, **4**, 257.
01) C.E. JOHNSON et F.A. BOVEY, J. Chem. Phys., 1958, 29, 1012.
02) R. KUHN et H. SCHRETZMANN, Angew. Chem., 1955, **57**, 785.
03) N.L. ALLINGER, J. ALLINGER et M. DAROOGE, J. amer. chem. Soc., 1964, **86**, 4061.
04) B.W. CHRISTENSEN et A. KJAER, Acta chem. scand., 1962, **16**, 2466.
05) N. BOURGUIGNON-ZYLBER et J. POLONSKY, Bull. Soc. Chim., 1965, sous presse.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction : 5

Données récentes sur l'application des couplages entre protons à la détermination des conformations 6

I Mesure de J 6

II Détermination de la conformation à l'aide des constantes de couplage 8

Chapitre I :

Isolement et propriétés de la glaucarubine et de la glaucarubinone 11

I Glaucarubine et dérivés 11

II Glaucarubinone et dérivés 12

Chapitre II :

Structure du glaucanol 15

I Elements structuraux du glaucanol 15

A) Cycle benzènique 15

B) Présence d'un carbonyle en β du noyau aromatique 15

C) Présence d'un hydroxyle en α du CO lactonique 16

D) Alcool primaire 16

E) Groupement α-cétol 17

II Formule plane du glaucanol 17

A) Analyse du spectre de R.M.N. du triacétate de glaucanol par double résonance 17

B) Position de l'alcool primaire 19

III Hémiacétal en 11 19

Chapitre III :

Structure de la glaucarubine et de la glaucarubinone 21

I Structure du cycle A de la glaucarubine et de la glaucarubinone 21

A) Oxydation de la glaucarubine en glaucarubinone 21

B) Spectre de R.M.N. du triacétate de glaucarubinone 21

II Nature de la transformation du glaucarubol en glaucanol 23

Monoanhydroglaucarubol 23

III Hémiacétal en 11 24

A) Acétylation du glaucarubol 24

B) Méthylation du glaucarubol 25

IV Position du cycle lactonique 27

V Position de l'ester méthyl-2 hydroxy-2 butyrique dans la glaucarubine 28

Méthylation de la glaucarubine 28

Chapitre IV :

Stéréochimie du glaucanol 31

I Isomérisation du glaucanol 31

A) Isoglaucanol C 31

B) Isoglaucanols A et D 32

II Configuration des centres C9, C12 et C13 du glaucanol 34

III Conformation du glaucanol et de quelques dérivés 38

A) Glaucanol et isoglaucanol A 38

B) Isoglaucanol C 38

C) Acétal nor-glaucanolique 39

Chapitre V :

Stéréochimie du glaucarubol et de la glaucarubine 41

I Configuration du Centre C14 41

II Configuration des centres asymétriques du cycle A 41

A) Jonction des cycles A et B 41

B) Configuration des Centres C1 et C2. Biogénèse de la glaucarubine et de la glaucarubinone 42 43

III Remarques sur le groupement hémiacétal 43

Chapitre VI :

Etude des spectres de R.M.N. des dérivés de la glaucarubine et de la glaucarubinone 45

I Spectres de R.M.N. des dérivés de la glaucarubine 48

A) Groupements méthyles 48

B) Protons vinyliques 49

C) Proton H9 49

D) Protons du groupement -CH2 -O- . . . 49
E) Protons du type H-C-O- 50

II Spectres de R.M.N. des composés ayant le noyau A aromatique 51

Partie expérimentale :

I Techniques expérimentales utilisées . . 55

II Structure de la glaucarubine et de la glaucarubinone 55
Dihydroglaucarubine et dérivés 55
Isolement de la glaucarubinone 56
Dérivés de la glaucarubinone 56
Méthylation du glaucarubol 57
Monoanhydroglaucarubol 58
Méthylation de la glaucarubine 58

III Stéréochimie de la glaucarubine et de la glaucarubinone 59
Isoglaucanols A et D 59
Isoglaucanol C 60
Acide isoglaucanolique 60
Acétal nor-glaucanolique 60

Résumé 62

Bibliographie 65

DEUXIEME THESE

-

Propositions données par la Faculté

DÉTERMINATION DE LA SÉQUENCE DES BASES DANS LES ACIDES NUCLÉIQUES

Vu et approuvé :

PARIS, le 31 Mai 1965

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

M. ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE